

Revista de la Asociación Médica Argentina



I.S.S.N. 0004-4830



Hospital de Gastroenterología "Prof. Dr. Carlos Bonorino Udaondo"

En 1938 el Dr. Udaondo impulsó la creación del Dispensario Público Nacional para Enfermedades del Aparato Digestivo. Luego, en 1947, el Dispensario fue elevado al grado de Instituto de Gastroenterología, lo que condujo al traslado de la institución a su actual ubicación, en Avenida Caseros 2061. Al fallecer el Dr. Udaondo, en 1951, se impuso su nombre al Instituto que había impulsado y dirigido, que en 1963 adquirió la categoría de Hospital de Gastroenterología.

VOLUMEN 135

3/2022

SEPTIEMBRE DE 2022

1891

HOSPITAL DE GASTROENTEROLOGÍA “PROF. DR. CARLOS BONORINO UDAONDO”

(1884 - 1951)

Asociación Médica Argentina

El Prof. Dr. Bonorino Udaondo propició la creación del Dispensario Público Nacional para Enfermedades del Aparato Digestivo, inaugurado el 1° de agosto de 1938 en una casona ubicada en la calle Tucumán 1978 de la actual Ciudad Autónoma de Buenos Aires, dando inicio así a la etapa institucional de la gastroenterología en nuestro medio.

Fue Director Médico de la institución, en la que organizó clases de perfeccionamiento para graduados.

En esa sede funcionó la Filial Argentina de la National Gastroenterological Association, de la que fue titular.

Las cirugías se derivaban al Hospital Rawson (profesores doctores R. Finochietto y O. Copelo. Cirujanos de enlace N. Turco, R. Garris, E. Etala. Destacamos los aportes en cirugía gastroenterológica efectuados por los doctores E. y R. Finochietto) y al Hospital Rivadavia (Dr. A. Bengolea).

Acorde con el prestigio adquirido, el Dispensario pasó a ser en 1947 el Instituto de Gastroenterología.

Un año más tarde, el Prof. Dr. Bonorino Udaondo dejó la dirección médica en manos del Dr. Manuel Casal, atento a su designación como Director Nacional de Gastroenterología.

La creciente complejidad en técnicas diagnósticas y procedimientos terapéuticos condujo al traslado de la institución a su actual ubicación en Avenida Caseros 2061, de la misma ciudad.



Al fallecer el Dr. Bonorino Udaondo en 1951, se designó con su nombre al acreditado centro asistencial, que, en 1963m adquirió la categoría de Hospital de Gastroenterología.

En 1982 se anexó el edificio vecino para instaurar un área quirúrgica y consultorios externos, que se ubicarían en el Pabellón B, comunicado con el edificio original (Pabellón A) mediante una pasarela peatonal aérea. Allí se ubican los sectores de Interacción Clínica, Diagnóstico por Imágenes, Laboratorio y Patología.

Es un hospital público, monovalente y administrado por el Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires.

Desde su creación se distingue por la excelencia en la asistencia, la docencia, ateneos, publicaciones con aportes originales y trabajos de investigación, que lo ubican como un centro de referencia en todas las subespecialidades de la gastroenterología (endoscopia digestiva, hepatología, enfermedades inflamatorias intestinales, nutrición, cirugía digestiva, coloproctología, oncología y cuidados paliativos).

El Dr. Carlos Guillermo Bonorino Udaondo (Buenos Aires, 4 de diciembre de 1884 - Buenos Aires, 15 de noviembre de 1951) perteneció a una familia socialmente encumbrada. Realizó sus estudios en la Facultad de Ciencias Médicas de Buenos Aires, donde egresó en 1908. Abrazó la carrera docente, alcanzando la designación de Prof. titular en Semiología y Clínica Propedéutica en 1928. Polifacético, fue consejero, vicedecano y decano (1931) y Prof. honorario (1941) de esa casa de altos estudios.



Dr. Carlos Bonorino Udaondo
1884 / 1951

Presidió la Academia Nacional de Medicina, fue fundador y director de los Archivos Argentinos de Enfermedades del Aparato Digestivo y de la Nutrición (1925) y fundador de la Sociedad de Gastroenterología y Nutrición de Buenos Aires (fundada el 10 mayo de 1927). Presidió la Asociación Médica Argentina entre 1926 y 1928, y dirigió La Prensa Médica Argentina, entre 1927 y 1934. Fue también fundador de la Asociación Interamericana de Gastroenterología, creada en 1948.

Reconocido internacionalmente por sus trabajos científicos y conferencias, fue condecorado por el Gobierno de Francia (Caballero de la Orden de la Legión de Honor; y de la Santé Publique). Su desaparición física causó un hondo impacto en la comunidad científica.

Prof Dra Inés Bores
Expresidente de la Sociedad Argentina de Historia de la Medicina, AMA.

Prof Dra Amalia Bores
Expresidente de la Sociedad Argentina de Historia de la Medicina, AMA.

Correo electrónico: inesbores1@gmail.com

REVISTA DE LA ASOCIACIÓN MÉDICA ARGENTINA 1891 - 2022

I.S.S.N. 0004-4830 - Fundada en agosto de 1891

Considerada de interés legislativo nacional - Resolución 17/05/2000

Av. Santa Fe 1171 - (C1059ABF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

(+ 54 11) 5276-1040 - info@ama-med.org.ar - www.ama-med.org.ar

Personería Jurídica N° C. 467 - 4 de agosto de 1914

Entidad exenta, reconocida por la AFIP, en virtud del art. 20, inc. f, de la Ley 20.628

Inscriptos en el Registro Nacional de Entidades de Bien Público. Resolución 536 N° 61842, 10 de abril de 1984

Premio A.P.T.A. - F. Antonio Rizzuto a la mejor revista médica, año 1968

COMISIÓN DIRECTIVA 2019 - 2023

Presidente

Dr Miguel Ángel Galmés (16.619)

Vicepresidente

Dr Roberto Reussi (12.263)

Secretario General

Dr Carlos Mercau (33.207)

Prosecretario

Dr Alfredo Buzzi (40.179)

Secretario de Actas

Dr Fabián Allegro (29.815)

Tesorero

Dr Vicente Gorrini (15.732)

Protesorero

Dr Miguel Ángel Falasco (30.590)

Vocales Titulares

Dr Gustavo Piantoni (13.208)

Dra Luisa Rafailovici (15.023)

Dr Ricardo Losardo (15.943)

Vocal Suplente

Dra Silvia Falasco (22.974)

Presidente de Honor: Prof Dr Elías Hurtado Hoyo (7.390)

ADSCRIPTOS A LA PRESIDENCIA: Dr Tomás Andrés Cortés (11.601) - Dr Bernardo Yamaguchi (23.340)

Dr Enrique Francisco E Labadie (6.268) - Dr Jorge Mercado (14.146) - Dr Hugo Pablo Sprinsky (20.953) - Dr Walter Adrián Desiderio (23.227)

Dr Luis Hilarión Flores Sienra (25.137) - Dr Alejandro Jesús Diz (16.497) - Dr Néstor Carlos Spizzamiglio (16.929)

Dra Rosa Álvarez de Quantín (11.264) - Dr Carlos Mosca (15.076) - Dr Luis Romero (11.227)

TRIBUNAL DE HONOR

Miembros Titulares

Dr Eduardo Abbate (9.314)

Dr Ángel Alonso (10.896)

Dr Heraldo N. Donnewald (9.043)

Dr Leonardo H. Mc Lean (6.885)

Dr Víctor Pérez (5.314)

Dr Román Rostagno (9.807)

Miembros Suplentes

Dr Mario Bruno (12.357)

Dr Germán Falke (31.714)

Dr Horacio López (14.518)

Dr Daniel Lopez Rosetti (21.392)

Dr Juan José Scali (27.242)

Dra Lidia Valle (16.932)

TRIBUNAL DE ÉTICA PARA LA SALUD (TEPLAS)

Miembros Titulares

Dr Fabián Allegro (29.815)

Dra Raquel Bianchi (44.392)

Dra Liliana Rodríguez Elénico (43.589)

Dra Adriana Alfano (17.621)

Dr Eduardo Burga Montoya (35.936)

Miembros Suplentes

Dra Margarita Gaset (18.735)

Dr Alberto Lopreiato (15.535)

Dr Jaime Bortz (33.732)

Dr Leopoldo Acuña (40.023)

Dr Juan Dobon (31.633)

Dr Alberto Ferreres (16.018)

Consejo Asesor

Dra Nora Iraola (12.435)

Dr Miguel Vizakis (35.379)

Dr Juan C. García (36.953)

Asesor Letrado Honorario

Dr Carlos do Pico Mai (29.754)

Gerente Administrativo

Lic. Walter Mora Chacón

Biblioteca

Dr Rodolfo Maino (9.399)

Revista de la Asociación Médica Argentina - Volumen 135, número 3 de 2022. Editor responsable: Asociación Médica Argentina.

Director: Prof Dr Ángel Alonso. Domicilio legal: Av. Santa Fe 1171 (C1059ABF), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Dirección Nacional del Derecho de Autor: N° 294.953



ASOCIACIÓN MÉDICA ARGENTINA

VOLUMEN 135 - Nº3 - SEPTIEMBRE DE 2022

SUMARIO

ARTÍCULO ORIGINAL

Automedicación con antibióticos y resistencia bacteriana

4

Dres Mario Valerga, Luis Trombetta

Pasta base de cocaína (paco): estado de situación desde un enfoque global

7

Dres Pedro Cófreces, Francisco Azzato, Rocío Castilla, José Milei

Neuropatología y priones

17

Dres Ángel Alonso, Krikor Mouchián, Julio F. Albónico

SUMMARY

ORIGINAL ARTICLE

Self-medication with Antibiotics and Bacterial Resistance

4

Dres Mario Valerga, Luis Trombetta

Cocaine Base Paste (Paco): State of the Situation from a Global Approach

7

Dres Pedro Cófreces, Francisco Azzato, Rocío Castilla, José Milei

Neuropathology and prions

17

Dres Ángel Alonso, Krikor Mouchián, Julio F. Albónico

DIRECCIÓN EDITORIAL

Director

Dr Ángel Alonso
Profesor Emérito de Microbiología (UBA), CABA.

Subdirector

Dr Horacio López
Profesor Emérito de Infectología (UBA), CABA.

Comisión Revisora

Dr Miguel Ángel Falasco
Dr Juan Álvarez Rodríguez
Dr Rodolfo J Bado
Dr Alfredo E Buzzi
Dra Silvia Falasco
Dr Carlos Mercau
Dr León Turjanski
Dra Lidia Valle

Producción Gráfica

Raúl Groizard

Corrector Literario

María Nochteff Avendaño

Diseño y Armado Digital

Carlos Daniel Casuscelli

Diseño y Edición Gráfica

Rolando Michel

**Las fotografías fueron realizadas
por el fotógrafo independiente
Enrique Mourgués**

Automedicación con antibióticos y resistencia bacteriana

Dres Mario Valerga,¹ Luis Trombetta²

¹ Médico Especialista en Enfermedades Infecciosas. Docente adscripto, Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

² Médico Especialista en Enfermedades Infecciosas. Profesor titular, Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

Cátedra de Enfermedades Infecciosas - Facultad de Medicina - Universidad de Buenos Aires, Sede Hospital de Enfermedades Infecciosas "Francisco J. Muñiz" - Uspallata 2272. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Resumen

El autocuidado es todo aquello que las personas hacen por sí mismas con el propósito de restablecer y preservar la salud o prevenir y tratar las enfermedades. La automedicación consiste en la selección y el uso de los medicamentos por parte de las personas, con el propósito de tratar enfermedades o síntomas que ellos mismos pueden identificar. La automedicación tiene aspectos positivos y negativos. Entre los primeros, se destacan la reducción de la demanda de asistencia médica por síntomas menores y transitorios, y el hecho de que el paciente asume el costo total del tratamiento medicamentoso. Entre los aspectos negativos, se destacan el uso excesivo de los medicamentos, la ausencia de un correcto control de estos, el riesgo de efectos indeseables, las interacciones medicamentosas inesperadas, el retraso en el diagnóstico de una determinada enfermedad y la utilización inadecuada de los medicamentos en general. Este último aspecto es particularmente importante si se considera que los

pacientes pueden ignorar las contraindicaciones de los fármacos y los peligros derivados de un uso prolongado, incluyendo la aparición de cepas bacterianas resistentes a los antibióticos de uso frecuente.

Palabras claves. Automedicación, antibióticos, resistencia bacteriana.

Self-medication with Antibiotics and Bacterial Resistance

Summary

Self-care is everything that people do for themselves in order to restore and preserve health or prevent and treat disease. Self-medication consists of the selection and use of medications by people, with the purpose of treating diseases or symptoms that they can identify themselves. Self-medication has positive and negative aspects. Among the former, the reduction in the demand for medical assistance due to minor and transitory symptoms stands out, and the fact that the patient assumes the total cost of the drug treatment. Among the negative aspects, the excessive use of medications, the absence of a correct control of these, the risk of undesirable effects, unexpected drug interactions, the delay in the diagnosis of a certain disease, and the inappropriate use of medications in general stand out. This last aspect is particularly important considering that patients may be unaware of drug contraindications and dangers of prolonged use, including the appearance of bacterial strains resistant to commonly used antibiotics.

Keywords. Self-medication, antibiotics, bacterial resistance.

Correspondencia. Dr Mario Valerga - Dr Luis Trombetta
Correo electrónico: mvalerga59@gmail.com
lusumar@fibertel.com.ar

Introducción

A lo largo de la historia de la humanidad, el autocuidado ha sido la forma más utilizada para el mantenimiento de la salud. Desde que existe constancia escrita, siempre ha habido un experto que acumulaba las habilidades y técnicas de sanar, al que se recurría cuando el autocuidado no resultaba suficiente para restablecer la salud. En la actualidad, siendo que vivimos en un tiempo y en una sociedad con una desarrollada atención sanitaria, con medicamentos y técnicas quirúrgicas eficaces, es imprescindible comprender que el autocuidado sigue siendo necesario tanto para el manejo de enfermedades agudas no graves, pero muy frecuentes, como para la prevención de las enfermedades que, hoy en día, son la causa principal de morbilidad y muerte.¹

Varios autores, así como la Organización Mundial de la Salud (OMS), han definido el autocuidado, la automedicación y la autoprescripción.²

El autocuidado refiere a todo aquello que las personas hacen por sí mismas con el propósito de restablecer y preservar la salud o prevenir y tratar las enfermedades. Es un término amplio que abarca la higiene (general y personal), la nutrición (en cuanto al tipo y la calidad de los alimentos), el estilo de vida (actividades deportivas, tiempo libre), los factores ambientales (condiciones de vida, costumbres sociales), los factores socioeconómicos (nivel de ingresos, creencias culturales) y la automedicación. Precisamente, la automedicación consiste en la selección y el uso de los medicamentos por parte de las personas, con el propósito de tratar enfermedades o síntomas que ellos mismos pueden identificar. Esto se relaciona, fundamentalmente, con los medicamentos de libre acceso y se denomina *automedicación responsable* a aquella que consiste en una práctica mediante la cual las personas tratan sus dolencias y afecciones con el uso de medicamentos autorizados, disponibles sin necesidad de prescripción y que son seguros y eficaces si se los emplea según las indicaciones.

La *autoprescripción* es el uso indiscriminado de fármacos sin indicación ni supervisión facultativa. La automedicación responsable, en cambio, requiere la comprobación de que los medicamentos a administrar son seguros, de buena calidad y eficaces.

Los medicamentos de venta libre deben estar respaldados por información que describa su modo de administración o uso, los efectos terapéuticos y posibles efectos secundarios, cómo deben monitorearse los efectos deseados, las posibles interacciones, las precauciones y advertencias, la duración de uso y las circunstancias en las que debe consultarse a un profesional.³

En suma, se considera que toda persona que opte por automedicarse debería ser capaz de reconocer los síntomas que tratan los fármacos, determinar que está en condiciones apropiadas de automedicar-

se, elegir un producto de automedicación adecuado y seguir las instrucciones de uso del producto descritas en el prospecto.⁴

La automedicación tiene aspectos positivos y negativos. Entre los primeros, se destacan la reducción de la demanda de asistencia médica por síntomas menores y transitorios, y el hecho de que el paciente asume el costo total del tratamiento farmacológico. Entre los aspectos negativos, se destacan el uso excesivo de los medicamentos, la ausencia de un correcto control de estos, el riesgo de efectos indeseables, las interacciones medicamentosas inesperadas, el retraso en el diagnóstico de una determinada enfermedad y la utilización inadecuada de los medicamentos en general. Este último aspecto es particularmente importante si se considera que los pacientes pueden ignorar las contraindicaciones de los fármacos y los peligros derivados de un uso prolongado, incluyendo la aparición de cepas bacterianas resistentes a los antibióticos de uso frecuente.⁵ Los fármacos empleados como automedicación pueden también utilizarse en intentos de suicidio y, en Gran Bretaña, se ha comunicado que más de la mitad de las intoxicaciones voluntarias son atribuidas a medicamentos de venta libre.⁶

Resistencia bacteriana a los antibióticos

La resistencia bacteriana a los antibióticos (RBA) es la capacidad de una bacteria para sobrevivir en concentraciones de antibióticos que inhiben o matan a otras bacterias de su misma especie. Es una capacidad de adaptación que les permite crecer en presencia de antimicrobianos.⁷

El desarrollo de la RBA ocurre naturalmente con el tiempo, como parte del proceso de adaptación biológica de las bacterias; sin embargo, el uso excesivo y/o inadecuado de los antimicrobianos en la salud humana, la sanidad animal y la producción agroalimentaria ha acelerado notablemente este proceso. Respecto de la salud humana, el uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro en los hospitales o su administración en infecciones ambulatorias que en realidad no los requieren, sumado a la automedicación, el incumplimiento de la posología, la inadecuada composición de las presentaciones que se fabrican, la falta de aplicación de las restricciones de venta bajo receta archivada en farmacias y las limitaciones para el diagnóstico oportuno de las infecciones por gérmenes resistentes son las principales causas del problema.⁸

Muchas de las prescripciones de antibióticos se realizan en forma empírica, superando en diversos estudios el 50% de los casos.⁹ Adicionalmente, debe considerarse que cerca de una tercera parte a la mitad de las prescripciones de antibióticos son por infecciones del tracto respiratorio y, siendo la mayor parte de estas infecciones de origen viral, está demostrado que los antibióticos no afectan la duración ni los síntomas ni la intensidad de la en-

fermedad. En un estudio comunicado por Fajardo Zapata en Colombia, en 2013,¹⁰ el antibiótico más vendido fue la amoxicilina para el tratamiento de resfriados, dolor de garganta, diarrea y fiebre. Aquí intervienen diversos factores que se relacionan tanto con los médicos como con los pacientes. Algunos profesionales de la salud tienen la errónea creencia de que protegen al paciente ante la posibilidad de una infección bacteriana y, por otro lado, existe la sensación de tranquilidad que otorga a algunas personas la prescripción de un antibiótico. Es decir, se confunde la utilidad de tales medicamentos con la búsqueda del alivio sintomático y, ocasionalmente, algunos pacientes hasta demandan tal tipo de tratamiento.¹¹ Pero no solo son los profesionales de la salud quienes recomiendan el uso de antibióticos.

En un estudio publicado en Colombia, en 2014,¹² se encontró que la persona que más recomienda la compra de estos medicamentos resulta ser el vendedor de la farmacia, seguido por los familiares, cuando no es el propio paciente quien lo determina, a partir de la consulta en la internet.

Riesgos a futuro

La creciente resistencia a los antimicrobianos es un problema candente que puede comprometer la salud de las generaciones futuras. Según comunicados de la Organización Mundial de la Salud, de no encontrarse una solución a este problema, para el año 2050 fallecerán por esta causa 10 millones de personas por año, superando la cifra de mortalidad debida a enfermedades neoplásicas.¹³ Ya en estos últimos años se ha comprobado un aumento cada vez más vertiginoso de las infecciones por bacterias multirresistentes y se han registrado situaciones límite en las que la infección es causada por una bacteria panresistente, es decir, resistente a todos los antibióticos disponibles.¹⁴ Es imprescindible administrar prudentemente los antibióticos, ya que en las últimas dos décadas muy pocos han sido incorporados al arsenal terapéutico, especialmente para bacilos gramnegativos.

El Plan de Acción Mundial propuesto por la OMS, la OPS y la FAO establece cinco objetivos estratégicos: mejorar la conciencia y el conocimiento sobre la resistencia a los antimicrobianos; reforzar la vigilancia y la investigación; reducir la incidencia de la infección; optimizar el uso de antimicrobianos, y asegurar una financiación duradera. Los objetivos estratégicos planteados requieren acciones cooperativas claramente establecidas en el ámbito nacional e internacional.¹⁵

Entre las medidas a implementar, debería considerarse la realización y actualización de consensos para el uso adecuado de antibióticos, la realización de campañas tendientes a informar a la población sobre la magnitud del problema, la capacitación de farmacéuticos y despachantes de farmacias y la po-

sibilidad de que el expendio de antibióticos se realice solamente con receta médica. La resistencia ha dejado de ser únicamente un problema de la práctica clínica para convertirse en una amenaza global que afecta negativamente la economía y el desarrollo de los países.

Bibliografía

1. Ministerio de Salud del Gobierno de Mendoza – Automedicación. www.salud.mendoza.gov.ar (24/8/25).
2. International Pharmaceutical Federation (1° de septiembre de 1996). Statement of Principle, self-care including self-medication.
3. OMS (1994). Role of the pharmacist in support of the WHO revised drugs strategy. Resolución 47.12. Asamblea Mundial de la Salud.
4. Declaración de la Asociación Médica Mundial sobre la automedicación. Washington, 2002. www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-la-amm-sobre-la-automedicacion/ (24/8/05).
5. Laporte J, Castel J. El médico ante la automedicación. *Med Clin Barc.* 1992;99:414-6.
6. Vorlans G. Monitoring the safety of over the counters drugs. *Br J Med.* 1987;295:797-8.
7. Alós J. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33(10):692-9.
8. González Mendoza J, Maguiña Vargas C, González Ponze F. La resistencia a los antibióticos: un problema muy serio. *Acta Med Perú.* 2019; 36(2):145-51.
9. Adisa R, Orherhe OM, Fakeye TO. Evaluation of antibiotic prescriptions and use in under-five children in Ibadan, SouthWestern Nigeria. *Afr Health Sci.* 2018;18(4):1189-201.
10. Fajardo Zapata A, Méndez Casalla F, Hernández Niño J, Molina L, Terazona A, Nossa C, Tejeiro J, Ramírez N. La automedicación de antibióticos: un problema de salud pública. *Salud Unnorte. Barranquilla (Col).* 2013;29(2): 226-35.
11. Kourkouta L, Kotsifopoulos CH, Papageorgiou M, Iliadis CH, Monios A. The rational use of antibiotics medicine. *J Healthc Commun.* 2017;2:36. 21. McNulty CAM, Boyle P, Nichols T, Cl.
12. Castro Espinosa J, Arboleda J, Samboni P. Prevalencia y determinantes de la automedicación con antibióticos en una comuna de Santiago de Cali, Colombia. *Rev Cubana Farm.* 2014;48(1):43-54.
13. Camou T, Zunino P, Hortal H. La resistencia a antimicrobianos: situación actual y desafíos. *Rev Med Urug.* 2017;33(4):277-84.
14. Saleem AF, Ahmed I, Mir F, Ali SR, Zaidi AK. Pan-resistant *Acinetobacter* infection in neonates in Karachi, Pakistan. *J Infect Dev Ctries.* 2009;4(1):30-7.
15. Organización Mundial de la Salud. Plan de acción mundial sobre resistencia a los antimicrobianos. Ginebra: OMS, 2015. Disponible en: <https://www.who.int/es/publications/i/item/9789241509763>

Pasta base de cocaína (paco): estado de situación desde un enfoque global

Dres Pedro Cófreces, Francisco Azzato, Rocío Castilla, José Milei

CONICET Universidad de Buenos Aires; Instituto Alberto C. Taquini de Investigaciones en Medicina Traslacional (IATIMET); Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires.
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Resumen

El crecimiento del consumo de “paco” es cada vez mayor desde su aparición y afecta principalmente a los adolescentes. Esta droga genera numerosos daños físicos, psicológicos y amplifica la vulnerabilidad social en los adictos crónicos. Los consumidores pertenecen a un grupo poblacional que carece de los servicios de atención primaria y a familias disfuncionales. Se encuentran mayormente en situación de calle, desocupados o con empleos precarios, y presentan un bajo nivel de escolaridad. Mediante el consumo de “paco”, los adictos profundizan su situación de exclusión social debido a los efectos producidos por la droga. A su vez, los tratamientos de la adicción al “paco” requieren un seguimiento y acompañamiento integral de los consumidores para resolver problemáticas como la obtención de vivienda, trabajo y asesoramiento legal. Para poder enfrentar a este grave flagelo resultan fundamentales la tarea de grupos multidisciplinarios y una política de estado activa, eficiente y accesible a todos los usuarios.

Palabras claves. Paco, cocaína, adicción, daños físicos y psicológicos, perfil social del consumidor, inclusión y exclusión social, tratamientos.

Cocaine Base Paste (Paco): State of the Situation from a Global Approach

Summary

The growth of the consumption of “paco” is increasing since its appearance, and mainly affects adolescents. This drug generates numerous physical and psychological damages and amplifies social vulnerability in chronic addicts. Consumers belong to a population group that lacks primary care services, and to dysfunctional families. They are mostly homeless, unemployed or with precarious jobs, and have a low level of schooling. Through the consumption of “paco”, addicts deepen their situation of social exclusion due to the effects produced by the drug. In turn, “paco” addiction treatments require comprehensive follow-up and support of consumers to solve problems such as obtaining housing, work and legal advice. In order to confront this serious scourge, the task of multidisciplinary groups and an active, efficient and accessible state policy for all users are essential.

Keywords. Paco, cocaine, addiction, physical and psychological damage, consumer’s social profile, social inclusion and exclusion, treatments.

Introducción

La pasta base de cocaína, conocida en la Argentina por su apócope “paco”, aparece en este país con la crisis económica y política desatada en el año 2001, y se extiende también a Uruguay.¹ El paco ha sido relacionado con la pobreza, con el deterioro de las condiciones de vida generadas por problemas políticos (desindustrialización, desempleo, deterioro del sistema de salud, etc.). En el año 2006 se produjeron cambios en la pro-

Correspondencia. Pedro Cófreces
Correo electrónico: pedrocofreces@gmail.com

ducción, comercio y tráfico de cocaína (reorganización y reterritorialización) que erigieron a la Argentina y Uruguay en productores de la droga mediante el funcionamiento de múltiples laboratorios clandestinos.² La producción local sumado al bajo costo de la droga generaron un aumento en el acceso y consumo. Ya en el año 2007 la Secretaría de Programación para la Prevención de Drogadicción y Lucha contra el Narcotráfico (SEDRONAR) había informado un incremento de más del 200% en el consumo de paco en nuestro país.³

Además de la producción local, como hemos planteado en esta revista, el bajo precio del paco obedece a que es el producto intermedio en el proceso de extracción y purificación del clorhidrato de cocaína, siendo a la vez adulterado por los vendedores minoristas. Como forma de consumo, se fuma solo o mezclado con tabaco, marihuana, o con ambos.⁴

Esta droga genera numerosos daños físicos y psicológicos y amplifica la vulnerabilidad social en los adictos crónicos, ya que se pierden los lazos familiares, las relaciones laborales, y se generan problemas judiciales y de seguridad por robos, delitos, accidentes y violencia.⁵

Su consumo en etapas del desarrollo (pubertad y adolescencia), deja secuelas que limitan el desempeño de las funciones psíquicas como la memoria, la atención, la concentración, la capacidad de aprender y de desarrollarse tanto psíquica como emocionalmente. Los usuarios de paco postergan largamente sus posibilidades de un progreso laboral y de constituir una familia funcional. Además, el consumo de cocaína durante el embarazo genera efectos negativos y mutaciones severas en el feto.⁶ Son necesarios estudios sobre los efectos negativos del paco en este sentido.

De esta manera, resulta de importancia profundizar en el conocimiento sobre el tema mediante la tarea de grupos multidisciplinarios, para poder enfrentar a este grave flagelo, que ocasiona deterioro de la salud de los usuarios y el aumento de muertes relacionadas, directa o indirectamente, con su consumo.⁷ En este sentido, es fundamental contar con una política de estado.

Estudios sobre composición del paco

Como hemos hecho referencia en esta revista, aunque el paco es un producto intermedio en la elaboración de la cocaína y muchos de sus efectos son atribuibles al contenido de esa droga, su consumo produce un cuadro clínico claramente distinto al observado en los consumidores de clorhidrato de cocaína, probablemente relacionado con su impureza.⁴

En el proceso de extracción y purificación del clorhidrato de cocaína (benzoilmetilecgonina, alcaloide natural que se obtiene a partir de las hojas del arbusto *Erythroxylon coca*) se utilizan solventes

orgánicos como éter, tolueno o kerosene y otros productos como ácido sulfúrico, permanganato de potasio, ácido clorhídrico, etc.⁸ De acuerdo a Pascale, A. y col.⁹ existen dos tipos de adulterantes para las formas de cocaína: aquellos que sirven para aumentar el volumen (lactosa, talco, manitol, harina de trigo, polvo de ladrillo y azúcar morena) y los que se agregan para compensar la potencia perdida en las adulteraciones; estos últimos pueden ser estimulantes (anfetaminas, cafeína u otros agentes simpaticomiméticos) o congelantes (lidocaína, procaína y benzocaína), con el fin de imitar el efecto anestésico local de la cocaína.

Tal como planteamos en un trabajo publicado en esta revista, las distintas sustancias empleadas en su obtención y las utilizadas como adulterantes (por vendedores minoristas) determinan distintas calidades de droga, todas englobadas bajo el nombre de paco, pero que pueden contener sustancias muy disímiles con efectos tóxicos diferentes. En el paco aparecen además otros alcaloides como la norcocaína, truxilinas, cinamocyclocaína, y otros más complejos aún no identificados cuya toxicidad no ha sido determinada.⁴

Es destacable que los efectos tóxicos del paco están determinados por la concentración de cocaína, impurezas, adulterantes de la preparación, así como por los productos de la combustión al ser fumada.⁹ Se ha observado que adulterantes como la cafeína contribuyen a su poder adictivo, que es aún mayor al de la cocaína. El impacto de esta sustancia en áreas del rendimiento cognitivo es más contundente que en el consumo de cocaína. Además, la vía de administración (nasal vs. fumado) explicaría los mayores daños ocasionados.^{10, 11}

Pascale, A. y col.,⁹ destacan que en muestras de cocaína incautadas en Estados Unidos, Canadá y Europa se detectó levamisol, antihelmíntico de uso veterinario que incrementa la concentración de dopamina en el sistema nervioso central y ha ocasionado cuadros de agranulocitosis con complicaciones infecciosas graves. En Uruguay, recientes investigaciones forenses hallaron levamisol y fenacetina (analgésico potencialmente nefrotóxico) en muestras de paco y cocaína incautadas, y también en muestras biológicas.¹² Además, la muestra de paco incautada en Uruguay mostró una media de contenido de cocaína base del 68% y 15% de cafeína como adulterante. En dicha muestra hallaron sustancias como ecgonina, trans-cinnamoylecgonina, cis-cinnamoylecgonina. No se detectó lidocaína como sustancia adulterante adicional a cafeína. La pureza en cocaína de estas muestras fue mayor a la encontrada en muestras de otros países.^{13, 14} Estudios realizados en Uruguay encontraron clembuterol, agonista simpaticomimético, utilizado en polvo como broncodilatador de uso veterinario, entre los productos utilizados para adulterar paco en laboratorios clandestinos. El clembuterol puede potenciar

la toxicidad de la cocaína en sobredosis.⁹

Por su parte, en países como Brasil existen diferentes formas de cocaínas fumables. A la hora de caracterizarlas su nombre puede prestarse a confusión.

En nuestro país, la Cátedra de Toxicología y Química Legal del Laboratorio de Asesoramiento Toxicológico Analítico (CENATOXA)^{15,16} ha evaluado la composición de muestras de cocaína y de paco decomisadas en Buenos Aires. En las muestras analizadas se observó variabilidad en el contenido de cocaína. El promedio de pureza superó el 50% en la mayoría de las muestras. Los alcaloides hallados fueron de origen natural, y también aquellos formados durante el proceso de obtención de la cocaína o por degradación o hidrólisis de la misma. Dentro de los adulterantes, la cafeína fue el único identificado, con concentraciones entre 21,7% y 23,4%. La presencia de Diuron (herbicida termolábil derivado de la urea), fue un hallazgo llamativo, que puede atribuirse a su utilización en la zona de cultivo. Ese hecho pone en evidencia que los consumidores de cocaína pueden estar expuestos a otras sustancias capaces de afectar su salud además de los adulterantes y alcaloides frecuentemente encontrados.⁴

En este sentido, la reciente intoxicación y muerte de 24 personas en Argentina por el consumo de cocaína adulterada con carfentanilo, en febrero de 2022, pone en evidencia la peligrosidad de la dudosa composición, mucho más aún si se piensa en el paco.

Resultan necesarios diversos estudios para definir y analizar científicamente la composición actual del paco, ya que el mismo se ha ido modificando con los años, volviéndose cada vez más impuro.¹¹

Efectos psíquicos y físicos del PACO

Como hemos planteado en el artículo publicado en esta revista⁴, los efectos psíquicos producidos por el paco se dividen en:

1) Etapa de euforia: efecto de bienestar, disminución de inhibiciones, sensación de placer, éxtasis, intensificación del estado de ánimo, cambios en los niveles de atención, hiperexcitabilidad, sensación de ser muy capaz y competente, aceleración de los procesos de pensamiento, disminución del hambre, del sueño y de la fatiga. A nivel corporal se observa un aumento de la presión sanguínea, de la temperatura y del ritmo respiratorio.

2) Etapa de disforia: angustia, depresión e inseguridad, deseo incontenible de seguir fumando, tristeza, anhedonia, apatía, indiferencia sexual.

3) Etapa de consumo ininterrumpido para evitar la disforia, aun cuando la droga está presente en sangre.

4) Etapa de psicosis y alucinaciones. La pérdida del contacto con la realidad puede darse varios días o semanas después de fumar con frecuencia, y durar semanas o meses. En esta etapa pueden presen-

tarse alucinaciones visuales, auditivas, olfatorias y cutáneas. Se internalizan y perpetúan, además, la racionalización (elaboración y emisión de falsos argumentos para justificar y prolongar su consumo), el autoengaño (convicción de controlar la droga cuando en realidad la droga es la que controla y dirige la vida del adicto) y la negación (minimizar la existencia de la adicción al paco).¹⁰

Se ha observado también, en usuarios crónicos, depresión severa, irritabilidad e ideas suicidas ante el abandono de su consumo, por el fuerte síndrome de abstinencia.⁴

Efectos sobre el organismo

En los consumidores crónicos de paco se ha observado pérdida de peso, palidez, taquicardia, insomnio, verborrea, midriasis, náuseas y/o vómitos, sequedad de la boca, temblor, hipertensión arterial, falta de coordinación, dolor de cabeza, mareos, prurito y deterioro dental; también están presentes indicadores de daño orgánico cerebral.

Además, muchas veces la adicción o el consumo problemático de paco está asociado a otras patologías tales como tuberculosis, VIH, sífilis y hepatitis, entre otras.¹⁷ De acuerdo a Gallardo, R.A.,¹⁷ en la actualidad, la tuberculosis es una enfermedad paradigmática de la pobreza, y las poblaciones que están en peores condiciones socioeconómicas son las más vulnerables.

Entre los principales órganos afectados por el consumo de paco podemos destacar los siguientes:

Sistema nervioso central

La cocaína es estimulante del sistema nervioso central (SNC) y actúa sobre el núcleo accumbens (centro del placer, ubicado en el mesencéfalo) incrementando además la concentración sináptica de dopamina, que genera el efecto placentero y de euforia.^{9, 13, 14}

La cocaína, a nivel sináptico, bloquea la recaptación y estimula la liberación de catecolaminas endógenas (dopamina, noradrenalina, serotonina). Por otra parte, la cocaína bloquea los canales de sodio, lo que explica también su toxicidad neurológica y cardiovascular.¹⁸

Las formas fumables de cocaína (pasta base, crack, *freebase*) alcanzan rápidamente el SNC y tardan cinco segundos en producir un efecto euforizante, el cual desaparece rápidamente, y produce una profunda angustia que lleva a seguir consumiendo.^{9, 13, 18, 19, 20} Esto convierte al paco en una droga cara ya que los usuarios necesitan consumir constantemente.

Por otra parte, el estudio de Previgliano y col.²¹ evidenció en consumidores crónicos, hipoperfusión cerebral global asociada a un aumento de la resistencia vascular en la circulación cerebral anterior, que podría ser atribuible al efecto simpaticomimético de la cocaína.

Además, se estudiaron los efectos del paco a nivel conductual y del sistema nervioso central en animales de experimentación. A nivel conductual, se evaluó el comportamiento de tipo nervioso, la locomoción y la memoria. Se observó que, tras un lapso sin consumo de paco, los niveles de ansiedad y de actividad locomotora se mantuvieron elevados. Los investigadores concluyeron además que el daño que produce el paco es intenso y persistente, y advirtieron sobre la existencia de deterioro cognitivo tras la abstinencia.²² En este sentido, un estudio del Observatorio de Drogas Uruguayo,²³ encontró elementos de deterioro cognitivo, con un rendimiento por debajo de su potencial en el 66% de los pacientes que tenían más de 3 años de consumo de paco y en el 63% de los que consumían 50 “medios” (dosis fumada por vez) por día o más (cada dosis pesa entre 10 y 30 miligramos). Además, el 62,2% de los pacientes que iniciaron el consumo regular de paco entre los 12 y 18 años presentaron un rendimiento por debajo de su potencial. Esto podría dar cuenta de elementos de deterioro cognitivo relacionados con el inicio de consumo a edades tempranas. La presencia de daño a nivel neurológico estaría relacionada entonces con la duración del consumo, la dosis diaria consumida y probablemente, con la edad de inicio del consumo regular.

Por su parte, Bojórquez²⁴ evaluó el daño orgánico cerebral en consumidores de paco mediante instrumentos psicométricos diagnósticos y su correlación con estudios electroencefalográficos. Como resultado encontró dificultades en la abstracción, para la organización, para analizar y sintetizar, y para observar. Los consumidores mostraron pensamiento concreto rígido e inflexible. El 46% de los pacientes presentaron indicadores compatibles con probable daño cerebral orgánico crónico. De ellos, el 72% tenía antecedentes de consumo de paco por más de 5 años. Asimismo, se hallaron alteraciones en la perfusión cerebral en consumidores activos de paco. Las alteraciones prefrontales podrían relacionarse con una predisposición a la conducta agresiva, en particular durante el consumo o la abstinencia precoz.^{9, 25}

Además, en cuanto a los daños cerebrales, un estudio de la fundación INECO-INCYT, en el que participaron 72 adolescentes ex dependientes, demostró, mediante distintas evaluaciones neuropsicológicas, que el desempeño de los mismos estaba más vinculado a la conectividad entre las áreas cerebrales que a la atrofia o cambios estructurales en las mismas. Este hallazgo es de importancia ya que abre la posibilidad de rehabilitación a través del estímulo. Esto permitiría la recuperación de los consumidores, rompiendo con la noción de que el daño producido por el paco es irreversible.²⁶

Sistema cardiovascular

De acuerdo a Schwartz, B.G, Rezkalla, S., Kloner,

R.A.²⁷ las complicaciones cardiológicas por el consumo sostenido de paco son comunes: disfunción y falla cardíaca izquierda, cardiomiopatía (aguda, subaguda y crónica), isquemia o infarto miocárdico, endocarditis, enfermedad coronaria, arritmia, neumopericardio, disección aortica y coronaria, espasmo coronario y trombosis arterial sistémica. Además, Aguilera, X. y col.,²⁸ observaron en los usuarios de paco una mayor frecuencia de alteraciones electrocardiográficas. Kapitan, M. col.²⁹ demostraron, en usuarios de cocaína y paco, la presencia de cambios subclínicos perjudiciales a nivel de la estructura y función de las arterias, que se asocian con un mayor riesgo cardiovascular. A pesar de la joven edad de la población estudiada, los consumidores de cocaína, paco, o ambas presentaron una alta prevalencia de niveles elevados de rigidez aórtica, del espesor íntima-media arterial y niveles reducidos de la función endotelial. Los investigadores concluyeron que los consumidores de cocaína y paco podrían presentar envejecimiento arterial precoz.

Daños en el sistema respiratorio

El consumo de paco tiene los mismos riesgos que el consumo no moderado de cocaína, pero por su composición y por su vía de administración afecta también a los pulmones, ocasionando fácilmente los problemas cardiovasculares y cerebrovasculares antes mencionados, así como también puede afectar a las encías.³⁰

Las complicaciones respiratorias han sido bien descritas en lo que se denomina el síndrome de pulmón de crack, caracterizado por la presencia de hemorragia alveolar difusa, que se presenta con infiltrados alveolares y puede progresar a insuficiencia respiratoria. El pulmón de crack incluye signos y síntomas como dolor torácico, fiebre, disnea, hemoptisis, hipoxemia, tos con expectoración carbonácea, broncoespasmo e insuficiencia respiratoria.³¹ Asimismo, Pascale, A. y Negrín, A.,³² reportaron que las radiografías de tórax de los adictos mostraban infiltrados radiopacos perihiliares bilaterales y, en algunos casos, imágenes nodulares de ocupación del espacio aéreo, con áreas de atrapamiento.

Perfil social de los consumidores

Desde el punto de vista social se enfatizó que los consumidores pertenecen a un grupo poblacional que carece de servicios de atención primaria, y forma parte de familias disfuncionales. La mayoría de los consumidores se encuentran en situación de calle, están desocupados o tienen empleos precarios, de bajos ingresos; presentan un nivel bajo de escolaridad (alta deserción escolar).^{9, 33, 34} Estas características son referidas en el informe del Observatorio de drogas del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires,³⁵ que caracteriza los perfiles de los consumidores asistidos por la red asistencial de la ciudad. Allí se describen y a la vez diferencian dos grupos: los niños/as

en situación de calle por un lado, y los jóvenes que en la actualidad se encuentran en tratamiento de recuperación al paco. Los primeros resultan un grupo poblacional con mayor vulnerabilidad, sin referentes adultos desde temprana edad, escolarización breve y discontinua, falta de residencia fija y el autost sustento como forma de supervivencia, que afecta su salud física y mental. Los segundos provienen en su mayoría de hogares sumamente pobres, pero han sido escolarizados y vivieron bajo un techo en el marco de algún tipo de organización familiar. Los consumidores de paco en la población general, según este informe, son en su mayoría varones de hasta 25 años y suelen consumir la droga entre pares. Del total de niños/as y adolescentes entrevistados, el 75% no asiste a la escuela; la prevalencia del ausentismo escolar aumenta en los mayores de 13 años, y menos del 20% completó los estudios primarios. A su vez, los niños no reconocen oficios ni actividades laborales estándares en los adultos de referencia. Entre los consumidores de mayor edad, menos del 20% hizo tratamiento. Casi la mitad de los niños/as y adolescentes manifiestan tener una causa judicial. El tiempo medio de residencia en la calle es de un año y el 50% de los niños/as mantiene contacto con su familia, que disminuye con el paso del tiempo.³⁵ Varones y mujeres perciben que el paco es la droga que mayor adicción les genera y más rápidamente deteriora su salud. La mayoría sabe que el paco está adulterado, pero igual consume sin pensar las consecuencias. Compran la droga directamente en las cocinas productoras de paco a un precio más económico.

En América del Sur, el primer estudio comparativo sobre consumo de drogas y factores asociados en la población comprendida entre los 15 y 64 años, realizado por la oficina de las Naciones Unidas contra las Drogas y el Delito (UNODC),³⁶ involucró a seis países de la región: Argentina, Bolivia, Chile, Ecuador, Perú y Uruguay. El mismo evidenció que los niveles de consumo anual eran similares en la Argentina, Chile, Perú y Uruguay, con cifras que oscilaban entre 0,4% y 0,6% y una prevalencia mayor en el sexo masculino, en la franja etaria de 15 a 34 años. En la Argentina, se presentó el mayor porcentaje de usuarios en el último año con signos de dependencia (63%). Este estudio también señaló que un 25% de las personas consumieron paco por primera vez a los 14 años o menos, situación favorecida por la baja percepción del riesgo y por el fácil acceso a la droga.³⁶

Más recientemente, la UNODC,³⁷ en el informe mundial sobre las drogas del año 2013, ubicó a la Argentina entre los países en los que el uso de cocaína en la población comprendida entre 15 y 64 años pasó del 0,51 a 1%. Además, al comparar la distribución de consumidores de cocaína por prevalencia anual, entre el período 2004-2005 respecto de 2011, se observó que en la región de América La-

tina y el Caribe los consumidores aumentaron del 15% al 21%.

En la Argentina el consumo de paco se ha generalizado, pero es mayor en el sur del conurbano bonaerense, donde se registra un alto nivel de pobreza. La SEDRONAR³⁸ y el Observatorio de Uso de Sustancias Psicoactivas de la Subsecretaría de Atención a las Adicciones de la Provincia de Buenos Aires (SADA)³⁹ reflejan que el consumo aumentó entre 2001 y 2005, disminuyendo la edad de inicio, llegando a la niñez. Por esta razón, las comunidades terapéuticas, modificaron su forma de trabajo al incluir menores con edades inferiores a los 14 años. Dichas instituciones consideran que la exclusión y el entorno social son las causas principales de consumo, ya que ambas situaciones se observan en la mayoría de los pacientes que concurren para ser tratados. Según estudios realizados por ONG locales, el consumo de paco se ha extendido también a sectores sociales medios, que son menos visibles debido al hábito de consumir la droga en el ámbito privado y con mayores cuidados.^{40, 41} En la clase media el impacto del consumo del paco es distinto, debido a la diferencia en el estado nutricional, los recursos simbólicos y las redes de inclusión, más que a la composición toxicológica en sí.¹⁷

Por su parte, en los países latinoamericanos existen diferencias en los perfiles sociodemográficos de usuarios de paco y resulta complejo establecer un perfil único de consumidor. Pero también es cierto que los consumidores comparten características comunes como la exclusión social, son mayormente varones (en mujeres el consumo está menos visualizado), son menores de 30 años y consumidores de diferentes drogas (policonsumidores). Esto último queda demostrado en estudios histopatológicos de materiales de autopsia de adictos al paco, cuyos hallazgos están contaminados por la coexistencia, en un mismo paciente, de múltiples tóxicos (alcohol, cocaína, paco, marihuana, tabaco, sedantes, hipnóticos, etc.). De acuerdo al estudio del Registro Continuo de Pacientes en Tratamiento (OAD/SEDRONAR)⁴² el paco no es una droga de inicio en los consumidores y su consumo crece en la población a medida que aumenta la cantidad de sustancias que se hayan consumido. El policonsumo representa un punto a considerar, ya que más del 80% de los pacientes han consumido dos o más sustancias en su historial de consumo, considerando alcohol y tabaco, y casi 65% si se excluyen esas dos sustancias. Asimismo, un estudio del Observatorio de Drogas Uruguayo²³ evidenció características comunes en consumidores uruguayos respecto a los argentinos en lo referido al perfil y a la vulnerabilidad social.

Por último, otra característica común encontrada entre los consumidores de paco es la imposibilidad de acceso a centros de salud (falta de cobertura médica, hospitales públicos sin la preparación ne-

cesaria, ausencia de lineamientos del estado para la atención y contención, estigmatización social), y a programas de tratamiento, debido a la escasa oferta de los mismos.^{9, 34} En la Argentina, si bien existen programas nacionales destinados a facilitar el acceso a la justicia de las personas que habitan en asentamientos poblacionales de alta pobreza, la realidad es que resulta muy compleja, ya que encuentran dificultades para efectuar denuncias, demoras en los procesos judiciales y ausencia de asesoramiento especial.¹⁷

Los consumidores de paco son entonces doblemente excluidos del sistema: primero en sus condiciones de vida previas al consumo (pobreza estructural) y segundo, profundizan dicha exclusión social a partir de los efectos producidos por la droga, que los aleja de su inserción en la sociedad (son considerados sujetos peligrosos por familiares, amigos, vecinos, a la vez que pierden lazos familiares, sociales y laborales).³⁹

Tratamiento de la adicción al paco

Tal como plantean Pascale, A. y col.,⁹ el tratamiento de la dependencia al paco debe incluirse dentro de las políticas sanitarias de los diferentes países, y debe ser accesible a todas las personas que lo necesiten, considerando e incluyendo la comorbilidad, aspectos biomédicos y psicosociales, así como recursos de apoyo comunitario. También es de suma importancia, al abordar la problemática de las drogas y los tratamientos, conocer los distintos modelos o paradigmas teóricos, los sujetos y los contextos que dan lugar a diferentes respuestas o estrategias de intervención. En este sentido, Gallardo, R.A.¹⁷ describe cuatro modelos: el ético-jurídico, el médico-sanitario, el psicosocial y el sociocultural. Cada uno de ellos otorga distinta relevancia y consideración a drogas, sujetos y contextos. El modelo ético-jurídico considera al consumo como un delito y al consumidor como un transgresor con total responsabilidad e intencionalidad. Se busca cortar el acceso a la sustancia y su estrategia preventiva es divulgar las consecuencias nocivas del uso de drogas. El modelo médico-sanitario considera al adicto como un enfermo al que hay que curar; las intervenciones se apoyan en la prescripción, el consejo y la información, en el marco de la institucionalización de las personas que consumen. El modelo psicosocial corre el foco desde la sustancia hacia el sujeto: las adicciones son vistas como consecuencia de un malestar psíquico y el consumo de drogas como una forma de manifestar aquello que no puede ser dicho. Se enfatiza la importancia del medio social cercano (familia, amigos) en el consumo de sustancias. Por último, el modelo sociocultural postula que la estructura socioeconómica y los aspectos culturales determinan en gran medida el consumo de drogas. Así, el consumo sería parte de un síntoma, no ya en términos de psicopatolo-

gía sino de disfunciones sociales. Dichos modelos se relacionan entonces con dos estrategias o modos de intervención: abstencionista o prohibicionista por un lado (supresión del consumo como punto de inicio de cualquier tratamiento) y de reducción de riesgos y daños por el otro (el adicto necesita ayuda para disminuir los riesgos y daños que puedan estar vinculados con el consumo). Los daños o riesgos pueden ser: de salud (transmisión de enfermedades), sociales (estigmatización, vulnerabilidad social) y legales (penalización por la tenencia de estupefacientes).¹⁷

En cuanto a la terapia farmacológica de la dependencia a cocaínas fumables, hasta el momento no hay ningún tratamiento que haya demostrado una eficacia clara.⁹ Betancur, C. y Vicente, B.⁴³ coinciden con este planteo, pero sostienen que la N-acetilcisteína, un fármaco utilizado desde hace varios años para otros fines terapéuticos, ha demostrado beneficios en la reducción de los antojos de consumo de cocaína y la prolongación del tiempo de abstinencia de esta y otras sustancias psicoactivas. De todos modos, el tratamiento farmacológico debe complementarse con terapia familiar y psicoterapia individual y de grupo.⁴⁴ Dentro de las modalidades de intervención se encuentran: la acción temprana, el manejo de la intoxicación aguda o del síndrome de abstinencia y el tratamiento del abuso y dependencia.

En cuanto al tratamiento de la adicción al paco desde la resiliencia (capacidad de hacer frente a las dificultades de la vida, superarlas y ser transformados positivamente por ellas), Brasesco, M. V.; Canay, R.; La Rosa, S.⁴⁵ en un estudio de la Fundación Convivir, muestran resultados exitosos en los adictos al trabajar sobre los obstáculos, tanto de la persona como de sus condiciones de vida. Mediante el tratamiento de rehabilitación, los pacientes desarrollan capacidades resilientes que les permiten comenzar a reconocer y expresar sus estados subjetivos (salir del egocentrismo para conocer el dolor del otro y valorar el encuentro humano para mitigar el dolor). Además, se apela a la creatividad para emprender un nuevo rumbo, dejando atrás las costumbres aprendidas durante el consumo, aplicando un juicio propio y crítico para manejar los pensamientos, y saber autolimitarse.

Actualmente, en nuestro país, existen numerosos dispositivos destinados al abordaje y atención de la problemática del consumo de paco, tanto estatales (estado nacional o del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires), como no estatales.¹⁷

Desde el estado argentino, la SEDRONAR y su Observatorio Argentino de Drogas, la Dirección de Salud Mental y Adicciones del Ministerio de Salud, de la Nación, y el Hospital Nacional en Red Licenciada Laura Bonaparte (ex CENARESO) trabajan en la prevención de adicciones y en la asistencia integral de las personas que necesitan tratamiento.

En el ámbito del Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires la atención de la problemática de las adicciones se encuentra a cargo de la Dirección de Políticas Sociales en Adicciones, dependiente del Ministerio de Desarrollo Social. Por otro lado, existe el Programa de Prevención, Asistencia y Reinserción Social en Drogodependencia, que depende del Ministerio de Salud. Dichos organismos además brindan información general sobre consumo problemático de sustancias a la población, realizan investigaciones sobre perfiles sociales de consumo, resultados de tratamientos y también ofrecen instituciones, hogares y paradores a los más vulnerables para su recuperación.

Además de las propuestas estatales, en nuestro país, existen comunidades terapéuticas, centros de rehabilitación, fundaciones, asociaciones civiles para la recuperación de los adictos (Madres contra el Paco, Red de Madres en Lucha contra el consumo de Paco), y cooperativas (Acompañantes de Usuarios de Paco). Las asociaciones mencionadas, brindan su experiencia en el manejo de la adicción, a partir del conocimiento de los efectos de la droga en sus hijas e hijos. La desesperación por el cuadro de sus familiares movilizó a los grupos de madres a agruparse y demandar por el derecho a la salud y a la vida de sus hijos. Los centros de atención primaria de los sectores vulnerables no cuentan con insumos básicos para asistir las crisis de abstinencia y las desintoxicaciones de los adictos, que suelen ser derivados a hospitales públicos para su tratamiento. Además, dichos centros de atención se encuentran colapsados por pacientes que llegan más por derivación judicial que por voluntad propia. Las asociaciones civiles se esfuerzan también en lograr un acompañamiento personalizado a niños, niñas y adolescentes que inician una rehabilitación y en brindar colaboración para su reinserción social.⁴⁶

De las propuestas no estatales, las más importantes son los Centros Barriales del Hogar de Cristo, de la iglesia católica, que desde el año 2008, brindan una respuesta integral a situaciones de vulnerabilidad social y al consumo de drogas en los barrios populares. Tienen convenios además con organismos del estado (los centros barriales reciben subsidios mensuales de la SEDRONAR en proporción a la cantidad de personas que se atienden en ellos) y son un modelo a seguir por instituciones estatales.¹⁷ En la actualidad son más de 200 centros barriales en 19 provincias de todo el país, y han recibido a más de 20.000 personas para su recuperación. En dichos centros barriales tienen claro que dejar de consumir no es el único problema que tienen los niños y adolescentes que sufren adicciones en esos contextos. También deben ir solucionando problemáticas como la obtención de una vivienda, trabajo y asesoramiento legal. Es decir que la recuperación de la adicción al paco implica un seguimiento y acompa-

ñamiento integral y afectivo (por ejemplo, mejorar la alimentación y salir de la situación de calle resultó muy positivo en los adictos tratados).⁴⁷ En línea con este seguimiento, el informe del observatorio de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA)³⁵ sugiere que las acciones asistenciales (en cuanto a oferta de servicios de internados y casas hogar), deben seguir un modelo comunitario de trabajo que comience en la calle, donde los niños y niñas sean actores incluidos en las redes sociales en un proceso de interacción constante y cotidiana. Tanto el informe de la SEDRONAR⁴⁸ como el del Observatorio de CABA³⁵ consideran que los riesgos están más relacionados con la situación de inclusión/exclusión social del consumidor que con las sustancias en sí. En este sentido sostienen que los sectores medios poseen recursos simbólicos y de inclusión que actúan como factores de protección.

Por su parte, de acuerdo con el informe del Observatorio del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires,³⁵ las condiciones claves/fundamentales para poder rehabilitarse son dos: la primera es contar con una red de sostén durante el tratamiento, que además debe seguir funcionando una vez terminado el mismo. La segunda refiere a la interioridad del sujeto y considera que el factor fundamental es la motivación y voluntad personal. Asimismo, según dicho informe, los adictos inician tarde los tratamientos, ya que son detectados entre 4 a 7 años después de haber alcanzado un nivel de consumo problemático. En algunos adolescentes resultan frecuentes las fugas de los hogares e instituciones donde se tratan, pero los hogares y paradores son considerados por los niños como instituciones amigas que les ofrecen ayuda y cobijo. Muchos niños, a veces, evitan ir a los hogares porque se da aviso a las familias para que los retiren. Por lo general, la internación es vista por los jóvenes como la única posibilidad de recuperación a las adicciones a las drogas. Sin dudas, las salidas de fines de semana y el alta definitiva al tratamiento resultan problemáticas, ya que regresan a los mismos ámbitos y territorios donde antes consumían. Las principales expectativas o motivaciones para rehabilitarse de la adicción son de carácter recreativo en los niños más pequeños y, en los niños de mayor edad, la inserción laboral.³⁵ De acuerdo a Gallardo, R.A.¹⁷ existen diferencias en la reinserción social de los consumidores. En el caso de la población perteneciente a sectores medios, el problema fundamental es la reinserción a la vida social activa sin volver a la situación de afectación. Pero en el caso de los sectores excluidos existe una problemática particular mucho más compleja, relacionada con la fragilidad o inexistencia de redes familiares, afectivas y sociales.

Por otra parte, las clínicas psiquiátricas no resultan una buena opción para los adictos ya que en ellas se encuentran con pacientes adultos con otras patologías psiquiátricas alejadas de la problemática

ca del consumo. Asimismo, la institución policial es considerada por los niños y adolescentes consumidores más como una instancia de control social que de protección.³⁵

En cuanto a los resultados de los programas de atención y tratamiento, según el informe de la SEDRONAR,⁴⁹ aquellos que continúan en el programa presentan mejores condiciones al cabo de dos años, en relación a la recuperación de actividades sociales o comunitarias, la autovaloración positiva y el mejoramiento en el contacto con amigos. La continuidad y el aumento del consumo de paco afecta en mayor medida a quienes abandonan los programas de tratamiento.

Asimismo, de acuerdo a estudios de la SEDRONAR^{48, 49} pueden establecerse relaciones entre ciertos aspectos del perfil sociodemográfico y de consumo que permiten dimensionar la probabilidad diferencial de terminar el tratamiento.

La tenencia de hijos y la motivación vinculada a presiones de familiares y amigos son condiciones más asociadas a la permanencia. Se encuentran menos mujeres en los centros de tratamiento por estigmatización social, pero son las que más cumplen con los tratamientos. El tema de la familia, es decir, convivir con ella o tener contactos, es un punto complejo y no unidireccional en su impacto (es una ventaja o desventaja para el tratamiento de la adicción según el tipo de vínculo establecido).

De acuerdo al informe sobre consumo y efectos del paco en los barrios pobres de la Ciudad de Buenos Aires,¹⁷ los programas de atención y tratamiento no han abordado dicha problemática de manera integral y eficiente por parte del estado, ni a nivel nacional ni a nivel local. La fragmentación de la actuación estatal, la carencia de recursos materiales o su utilización poco racional y la falta de coordinación entre los distintos organismos derivan en un sistema que no atiende el problema de manera eficaz. Gallardo, R.A.¹⁷ destaca además que los centros de atención de adicciones no están preparados para tratar a las personas marginales con problemas de adicciones. Otro gran impedimento es la cantidad de requisitos burocráticos necesarios para lograr una internación.

Por último, es importante destacar los cambios que generó la pandemia de COVID19 en tratamientos, formas de consumo, y tipos de sustancias utilizadas. De acuerdo al estudio del Observatorio Argentino de Drogas de la SEDRONAR,⁵⁰ la situación del Aislamiento Social Preventivo y Obligatorio (ASPO) evidenció la importancia de las dimensiones sociales en los sentidos y experiencias de consumos de sustancias. Hubo un aumento del consumo puertas adentro del hogar en la población adulta respecto del consumo en jóvenes o adolescentes (quienes perdieron los encuentros sociales por fuera del hogar). Además, al no poder acceder a algunas sustancias

se habría optado entre las disponibles, generando un aumento del consumo de bebidas alcohólicas y de psicofármacos.

Por su parte, se produjeron cambios en las consultas, potenciándose la atención telefónica y remota. Esto trajo dificultades diversas para comenzar o sostener los tratamientos, por las diferencias con lo presencial, la falta de intimidad en la casa, desconocer al profesional en persona, o problemas de conectividad, entre otros. Además, los tratamientos presenciales se vieron afectados a partir de las dificultades relacionadas con la accesibilidad.⁵⁰

La experiencia de la pandemia trajo nuevas prácticas y desafíos para su aplicación en políticas de drogas de aquí en más. En cuanto al paco en particular, no se han publicado hasta el momento estudios sobre los cambios producidos en su consumo durante la pandemia de COVID19.

Conclusiones

El crecimiento del consumo de paco es cada vez mayor desde su aparición y afecta mayormente a los adolescentes. Dicha sustancia genera numerosos daños físicos y psicológicos y amplifica la vulnerabilidad social en los adictos crónicos. Los usuarios de paco postergan largamente sus posibilidades de progreso laboral y de constituir una familia funcional. La exclusión social previa del adicto se agudiza aún más a la hora de consumir, y su inserción en la sociedad queda cada vez más lejos.

Este grave problema, que ha ocasionado el deterioro de la salud de los usuarios y el aumento de muertes relacionadas con su consumo directa o indirectamente, requiere la acción y atención de grupos multidisciplinarios, con apoyo económico, tecnología, recursos, experiencia y conocimientos.

Es necesario un mayor conocimiento sobre los efectos y la composición del paco, ya que se ha ido modificando con el tiempo, volviéndose más impuro, lo que genera más toxicidad en los consumidores, amplificando sus riesgos. En este sentido son escasos los trabajos experimentales sobre el paco en la literatura científica mundial. Cabe destacar que se si bien se han estudiado los efectos de esta droga en animales de experimentación, dichos estudios fueron realizados utilizando métodos de administración diferentes a los utilizados por los consumidores. A partir de un mayor conocimiento del tema, las políticas sanitarias de los diferentes países deberán estar dirigidas a tratar la dependencia al paco y a la vez ser accesibles para todos los usuarios. Deberán contemplar además la comorbilidad asociada, aspectos biomédicos y psicosociales, así como recursos de apoyo comunitario.⁹ En este sentido, es fundamental contar con una política de estado activa y eficiente, ya que además esta creciente problemática ocasiona un elevado gasto público a las diferentes naciones.

Bibliografía

- Epele, Maria. 2010. Sujetar por la herida. Una etnografía sobre drogas, pobreza y salud. Buenos Aires, Paidós.
- Transnational Institute Briefing Series. Drogas y conflicto. Documento de debate N° 14. El paco bajo la lupa. El mercado de la pasta base de cocaína en el Cono Sur. 2006.
- Organización de las Naciones Unidas (ONU). Informe Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (JIFE). 2007.
- Castilla R, Matheu F, Azzato F, Milei J. Productos intermedios de la cocaína: la pasta base o "paco". Revista de la Asociación Médica Argentina. 2020; 133:20-23.
- Garibotto G, Calicchio L, Latorre L, Scarlatta L. Características del consumo y mercado de PBC en Montevideo y Área metropolitana. Proyecto de investigación. Disponible en: <http://www.tni.org/docs/200702282203566165.pdf>
- Conductas adictivas y adicciones a drogas (2020). Clase 9. Facultad de Medicina de la UBA. Disponible en: <https://www.fmed.uba.ar/sites/default/files/2020-03/CLASE%209%20-%20ADICCIONES.pdf>
- Castilla, M.V., Olsen, M.C., y Epele, M.E. 2012. Dinámicas familiares, prácticas de cuidado y resolución de problemas asociados al consumo intensivo de pasta base /paco en Buenos Aires, Argentina. Rev. Antropol. Arqueol. N°14, Bogotá, pp209-229. ISSN 1900-5407.
- Division of narcotic drugs Vienna. Clandestine manufacture of substances under international control. Manual for use by national law enforcement authorities and personnel of narcotics laboratories. United Nations, New York 1987.
- Pascale, A., Cumsille, F., Hynes, M., y Bares, C. 2014. Consumo de pasta base de cocaína en América del sur: revisión de los aspectos epidemiológicos y médico-toxicológicos. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/266654249>
- Rojas Valero, M. Consumo de pasta base de cocaína y patología dual. 2017. 19° congreso internacional en adicciones. Patología dual y comorbilidad asociadas al uso de sustancias. México, Cancún. 6-8 de diciembre de 2017. CEDRO. Lima, Perú. Disponible en: <http://repositorio.cedro.org.pe/bitstream/CEDRO/363/1/PASTA%2B%20c3%81SICA%20DE%20COCA%20c3%8dNA%20CANC%20c3%9a%20DIC%202017.Milton%20Rojas.pdf>
- Galvalisi, Martin (2016). Efectos neuroquímicos y comportamentales inducidos por PBC inhalada en ratas. Tesis de Maestría. Universidad de la República de Uruguay. Disponible en: <http://hdl.handle.net/20.500.12008/10168>
- Hikichi N, Bonda J, Lerena E. Adulterantes de cocaína: levamisol y fenacetina. Presencia en huesos y otras muestras forenses. Resúmenes del 9° Congreso Regional Latinoamericano de TIAFT. URUTIAFT. Cienc. forense latinoam. 2013;68.
- Meikle, M.N., Urbanavicius, J., Prunell, G., Umpiérrez, E., Abín-Carriquiry, A., Scorza, M. Primer estudio pre-clínico de la acción de pasta base de cocaína en el sistema nervioso central. Rev Psiquiatr Urug 2009; 73: 25-36.
- López-Hill X, Prieto J.P, Meikle M.N, Urbanavicius J, Abin-Carriquiry JA, Prunell G et al. Coca-paste seized samples characterization: chemical analysis, stimulating effect in rats and relevance of caffeine as a major adulterant. Behav Brain Res. 2011;221:134-41.
- Quiroga, P.N, Olivera, N.M, Vignati K, Ridolfi A, Villamil Lepori EC. Estudio de los compuestos presentes en muestras no biológicas de cocaína analizadas en el CENATOXA. Acta Toxicológica Argentina 2009; 17: 24.
- Quiroga PN, Olivera NM, Jerez GA, Vignati KG. Estudio analítico de muestras de paco. Acta Toxicológica Argentina 2012; 20: 22.
- Gallardo, R. A. Contribuciones de Aguilar, Mariana (et al.); (2016). El paco: informe sobre consumo y efectos en el cinturón de la CABA: 2016. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Editorial Jusbaies, 2016. Libro digital, PDF. Archivo Digital: descarga y online ISBN 978-987-4057-17-4. Disponible en: <https://editorial.jusbaies.gob.ar/descargar/147.pdf>
- Negrin A, Pascale A, Laborde A. Adicciones. Capítulo 105: 1273-1288. En: Pediatría. Urgencias y Emergencias. 3° Edición. Ed. BiblioMédica 2009.
- Castaño G. Cocaínas fumables en Latinoamérica. Adicciones 2000; 12:541- 550.
- Pascale A. Pasta base de cocaína: Aspectos médico-toxicológicos. Rev Urug Ginecol Infancia Adolec 2005; 5: 21-8.
- Previgliano I, Cortese S, Di Nardo V, Lara E, Da Ré S, Villareal O, Poliszuk J, Fernández ME, Quinteros M, Damin C, Nuñez M. Changes in cerebral hemodynamics in chronic users of "PACO" and cocaine: case-control study. Vertex 2014; 25: 92-98.
- Berardino, B, G., Fesser, E.A., Belluscio, L.M., Gianatiempo, O., Pregi, N. & Cánepa, E.T. Effects of cocaine base paste on anxiety-like behavior and immediately gene expression in nucleus accumbens and medial prefrontal cortex of female mice. Psychopharmacology volume 236, pages3525-3539 (2019).
- Observatorio Uruguayo de Drogas. Pasta base de Cocaína en Uruguay (2014). Compilación. Disponible en: <https://www.gub.uy/junta-nacional-drogas/comunicacion/publicaciones/pasta-base-cocaina-uruguay-compilacion-2014>
- Bojórquez E. 1991. Probable daño orgánico cerebral en consumidores de pasta de coca. Psicoactiva, CEDRO; V(8): 55-107.
- Ferrando R, Bocchino, A, Barrachina A., Ferro L, Rodríguez J, Silveira A et al. 2009. Alteraciones de la perfusión cerebral en consumidores activos de pasta base de cocaína. Rev Psiquiatr Urug;73(1):51-62
- De la Fuente, A., Sedeño, L., Schurmann Vignaga, S., Ellmann, C., Sonzogni, S., Belluscio, L., García-Cordero, I., Castagnaro, E., Boano, M., Cetkovich, M., Torralva, T., Cánepa, E., Tagliazucchi, E., Garcia, A.M., and Ibañez, A. Multimodal neurocognitive markers of interoceptive tuning in smoked cocaine. Marcadores multimodales neurocognitivos de reorganización interoceptiva por consumo de paco. Neuropsychopharmacology (2019) 0:1-10; <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0370-3>

27. Schwartz B.G., Rezkalla, S., Kloner, R.A. Cardiovascular effects of Cocaine. *Circulation*. 2010; 122: 2558-69.
28. Aguilera X, Arribada A, Apt W, Rodríguez J, Aqueveque A. Electrocardiographic abnormalities in cocaine base paste consumers of the metropolitan area. *Rev Med Chil* 1997; 125: 143-147.
29. Kapitan, M. et al (2014). *Rev Urug Cardiol*. 29: 299-310.
30. Davila, L, Solorzano, E., Premoli, G. et al. 2001. El consumo de basuco como agente causal de alteraciones en la encía. *Rev Cubana Estomatol.* (en línea). vol.38, no.2 [citado 25 octubre de 2007], p.137-144. ISSN 0034-7507).
31. Sánchez Hinestroza, M. S., González, A., Godoy, M., Idoyaga, P., Santos, A. Pulmón de crack (2020). Servicio de Neumonología. Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas, Buenos Aires, Argentina *Revista Americana de Medicina Respiratoria Vol 20 N° 1*.
32. Pascale A, Negrín A, Ormaechea R. Preliminary study of the effect on the lungs due to the consumption of cocaine base *Arch Bronconeumol* 2011; 47: 106-111.
33. Hidalgo Carmona CG, Santis Barros R, Rodríguez Tobar J, Hayden Canobra V, Anselmo Montequín E. Family functioning of out-of-treatment cocaine base paste and cocaine hydrochloride users. *Addict Behav* 2008; 33: 866-879.
34. Ahumada, G., Hynes, M., y Cumsille, F. 2015. Consumo de drogas y vulnerabilidad social: las Cocaínas Fumables II° Jornadas de Sociología de la Universidad Nacional de Cuyo. Mesa 30 "Uso problemático de drogas: políticas, prácticas y saberes". Universidad Nacional de Cuyo, Facultad de Ciencias Políticas y Sociales, Mendoza, Argentina, 27 y 28 de agosto de 2015. Observatorio Interamericano de Drogas. Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas. Organización de los Estados Americanos.
35. Observatorio del Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (2007). Ministerio de Desarrollo Social. Consumo de Paco y sustancias psicoactivas en niños y niñas en situación de calle y jóvenes en tratamiento. Disponible en: https://www.buenosaires.gob.ar/sites/gcaba/files/informe_paco_resumido_3.pdf
36. Ref Naciones Unidas Oficina contra la Droga y el Delito. (UNODC) 2008.
37. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). *World Drug Report*. Vienna. United Nations, New York 2013.
38. SEDRONAR / Observatorio Argentino de Drogas (2007). El consumo de Pasta base-Paco en Argentina 2006. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sedronar/investigacion-y-estadisticas/observatorio-argentino-de-drogas/estudios/utilizacion-de-servicios-de-tratamiento-por-problemas>
39. Observatorio de Uso de Sustancias Psicoactivas / Subsecretaría de Atención a las Adicciones (SADA). Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires (2006). "Estudio de consumo de Pasta Base en una Villa de emergencia del conurbano Bonaerense". Disponible en: <https://docplayer.es/2528454-Estudio-de-consumo-de-pasta-base-en-una-villa-de-emergencia-del-conurbano-bonaerense.html>
40. Rangugni, V.; Rossi, D.; Corda, A. (2006). Informe Pasta Base de Cocaína de la Asociación Civil Intercambios. Disponible en: <http://www.tni.org/es/archives/know/34>
41. Piola, J. C. 2012. El paco en la Argentina y Uruguay. Portal Latinoamericano de Toxicología. Disponible en: <https://www.sertox.com.ar/es/el-paco-en-argentina-y-uruguay/>
42. SEDRONAR / Observatorio Argentino de Drogas (2005). Registro Continuo de Pacientes en Tratamiento. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sedronar/investigacion-y-estadisticas/observatorio-argentino-de-drogas/estudios/utilizacion-de-servicios-de-tratamiento-por-problemas>
43. Betancur, C. y Vicente, B. 2018. Potencial beneficio de la N-acetilcisteína para el manejo de la adicción a pasta base de cocaína Potential benefit of N-acetylcistein for the management of cocaine base paste addiction *Rev Chil Neuro-psiquiat*; 56: 186-193
44. Napuri Jordan H. Tratamiento de la dependencia a pasta básica de cocaína en el Hospital Nacional "Guillermo Almenara Irigoyen" de Lima. *Rev Farmacol Terap*. 1991; 1: 42-44.
45. Brasesco, M.V.; Canay, R; La Rosa, S. 2014. La resiliencia en los tratamientos por consumo de Paco. Fundación Convivir. Disponible en: <https://convivir.org/wp-content/uploads/biblioteca/brasesco-canay-larosa-fundacion-convivir--informe-sobre-resiliencia-en-tratamientos-por-consumo-de-paco.pdf>
46. Suarez Pinzón, J.F. 2012. Red de madres autoconvocadas en la lucha contra la adicción al paco. Tesis. Universidad Caece. Maestría en Comunicación y Creación Cultural).
47. Maldonado, F. 2021. La fórmula de los curas villeros para "rescatar" a jóvenes adictos al paco. *Diario La nación del 21 de febrero de 2021*. Disponible en: <https://www.lanacion.com.ar/comunidad/la-formula-de-los-curas-villeros-para-rescatar-a-jovenes-adictos-al-paco-nid24022021/>
48. SEDRONAR (2010). "Perfiles sociales y de consumo asociados a los resultados de los tratamientos". Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sedronar/investigacion-y-estadisticas/observatorio-argentino-de-drogas/estudios/utilizacion-de-servicios-de-tratamiento-por-problemas>
49. SEDRONAR (2018). Análisis de seguimiento de usuarios de cocaínas fumables en programas de atención y tratamiento a dos años del ingreso. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sedronar/investigacion-y-estadisticas/observatorio-argentino-de-drogas/estudios/utilizacion-de-servicios-de-tratamiento-por-problemas>
50. SEDRONAR / Observatorio Argentino de Drogas (2020). Estudio nacional sobre las modificaciones en los consumos de sustancias y las respuestas asistenciales implementadas a partir del Aislamiento Social Preventivo y Obligatorio por Covid-19. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sedronar/investigacion-y-estadisticas/observatorio-argentino-de-drogas/estudios/utilizacion-de-servicios-de-tratamiento-por-problemas>

Neuropatología y priones

Dres Ángel Alonso, Krikor Mouchián , Julio F. Albónico

División Alergia e Inmunología - Hospital de Clínicas- Universidad de Buenos Aires - Sociedad Científica Argentina - Academia Nacional de Ciencias de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Resumen

Se exponen las características principales de los priones y su potencialidad patológica en el ser humano, los animales y las plantas. Se discute su mecanismo de acción, su prevención y su eventual neutralización.

Palabras claves. Priones; PrPn; PrPsc; neurodegeneración; Alzheimer.

Neuropathology and prions

Summary

The medical and biological importance of prion proteins are exposed; their prevention and critical neutralization are discussed.

Keywords. Prion proteins; neurological diseases; Alzheimer.

Introducción

La primera evidencia escrita de lo que se conoce como enfermedades causadas por los priones la realizó McGowan, en 1922, con su descripción de “la tembladera” (del francés *la tremblante*) en ovejas, luego llamada “scrapie” o tembladera ovina, y que se describió como una enfermedad infecciosa, transmisible y de larga incubación (Cuille y Chelle, 1936). Se adjudicaron a Creutzfeldt y a Jakob las primeras descripciones de esta enfermedad neurodegenerativa en los humanos y por eso denominada luego enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o CJD (Creutzfeldt, 1920; Jakob, 1921a, 1921b y 1921c). La enfermedad evidenciaba una degeneración extensa, pero localizada de la sustancia gris, con alteraciones neuronales difusas, astrogliosis, degeneración vacuolar en el córtex cerebral, con proliferación astrocítica y degeneración neuronal. En 1957, se describió una enfermedad encefálica vinculada con el canibalismo ritual realizado en Papúa, Nueva Guinea, a la que bautizaron como “kuru” (escalofrío), sin que tuviera causa ni terapéutica eficaz (Gajdusek y Zigas, 1957). La relación existente entre las enfermedades de kuru, CJD y scrapie y su naturaleza “infecciosa” no tardarían en ser demostradas. Mientras que, en 1959, el veterinario americano Hadlow puso de manifiesto las similitudes clínicas y neuropatológicas existentes entre el kuru y el scrapie, algún tiempo después, Gajdusek comprobó que el kuru presentaba aspectos comunes con la CJD. La incógnita que resolver en los años sucesivos era la naturaleza del agente responsable de estas enfermedades, invisible a los métodos

Correspondencia. Ángel Alonso
Correo electrónico: alehclin@fmed.uba.ar

de detección. Durante años se habló de las “infecciones lentas”, concepto propuesto en 1953 por Sigurdsson y colaboradores, a partir de su experiencia en el estudio de dos enfermedades ovinas: maedi y scrapie (Sigurdsson *et al.*, 1953). Sin embargo, el hecho de que nunca se aisló ningún virus, y de la ausencia de una respuesta inmune frente al extraño agente, cambió el concepto con respecto a estas enfermedades. Los experimentos realizados por Alper y colaboradores contribuyeron decisivamente en dicho cambio. Este grupo probó, a través de técnicas radiológicas, que la infectividad del scrapie resultaba resistente a la inactivación mediante radiación ultravioleta e ionizante (Alper *et al.*, 1966 y 1967). Por su parte Griffith, en 1967, postuló que el agente transmisible podía ser una proteína, lo cual fue tomado con escepticismo por parte de la comunidad científica del momento (Griffith, 1967). En 1982, Prusiner resucitó la idea de Griffith y postuló la hipótesis de “solo proteína”, acuñando por primera vez el término “prión” (del inglés *proteinaceous infectious particle*) para definir a las partículas proteicas “infecciosas” resistentes a la inactivación mediante métodos que alteran ácidos nucleicos. Esta hipótesis –por la que fue distinguido con el Premio Nobel de Medicina en 1997– proponía que el material “infeccioso” estaba compuesto exclusivamente por una proteína capaz de autorreplicarse en ausencia de ácido nucleico (Prusiner, 1982; Prusiner *et al.*, 1998). El aislamiento a partir de material “infeccioso” de una proteína resistente a proteasas demostró por primera vez que el agente “infeccioso” se correspondía con una isoforma patógena (PrP^{Sc}) de una proteína celular apatógena (PrP^C), bautizada con el nombre de prión (Bolton *et al.*, 1982). Actualmente, los priones constituyen las únicas partículas biológicas que contradicen el gran dogma central de la biología enunciado por J. Monod en 1970: **“La secuencia de aminoácidos o estructura primaria de la proteína determina de manera unívoca el plegamiento de la proteína para adoptar su estructura terciaria. Es decir, entre las miles de configuraciones tridimensionales en principio posibles, solo se adopta una”**.

A pesar de que la tembladera ovina causada por priones fue descubierta hace más de doscientos años, y de que se describió en la literatura hace ya un siglo, no fue sino hasta 1985 que hubo una gran alarma en torno a estas

enfermedades. La causa fue la detección en Gran Bretaña de una enfermedad en el ganado bovino, cuya manifestación clínica consistía en una afección nerviosa acompañada de un comportamiento agresivo y ansioso en los animales. Fue denominada encefalopatía espongi-forme bovina (EEB) o “mal de las vacas locas”. El análisis anatomopatológico del encéfalo mostró un patrón de lesiones muy semejante al descrito en la tembladera ovina. Desde entonces, se han diagnosticado más de 200.000 casos en el mundo (Anderson *et al.*, 1996). La situación provocó una gran alarma social, no solo por las pérdidas económicas sufridas por los ganaderos, sino también por la aparición en los seres humanos de una variante de encefalopatía espongi-forme, conocida como la nueva variante de Creutzfeldt-Jakob (nvCJD), vinculada al consumo de carnes procedentes de ganado vacuno afectado por EEB (Bruce *et al.*, 1997; Prusiner, 1997). Desde entonces, los gobiernos de los países afectados han destinado grandes sumas de dinero a la investigación y el desarrollo de métodos de diagnóstico de las encefalopatías espongi-formes transmisibles (EETs).

Patogenia

La principal característica de este grupo de enfermedades es la acumulación en el cerebro de una isoforma patógena del prión (**PrP^{Sc}**), proteína que, en su estructura normal (**PrP^C** o proteína del prión celular), se encuentra expresada en la membrana celular de forma constitutiva (Prusiner, 1991). Aunque las dos isoformas son idénticas en su secuencia primaria, la **PrP^{Sc}** puede distinguirse de la **PrP^C** por sus diferentes propiedades bioquímicas y biofísicas, como la formación de agregados en presencia de detergentes y la resistencia a la hidrólisis por enzimas proteolíticas (Pan *et al.*, 1993). La aparición y acumulación de la isoforma patógena se debe a un proceso postraduccional sobre la proteína celular, como consecuencia de su probable interacción con **PrP^{Sc}** (Gabizon y Prusiner, 1990). Si bien los mecanismos moleculares de este proceso, llamado *transformación*, no son totalmente conocidos, parecen implicar cambios únicamente en la conformación de la proteína (Borchelt *et al.*, 1990). Así, para la producción de proteína infectiva es necesaria la presencia de la isoforma celular, capaz de ser transformada. El hecho de que los ratones PrPKO (del inglés *knock out*; ratones en los

que el gen codificante para la **PrPn** había sido inactivado) fueran resistentes a la enfermedad tras la inoculación intracraneal con priones infecciosos demostró definitivamente esta teoría (Bueler *et al.*, 1993).

La susceptibilidad a la infección pudo restablecerse simplemente reintegrando en su genoma el gen de la proteína del prión (Fischer *et al.*, 1996).

A pesar del escepticismo inicial, las nuevas evidencias presentadas en los últimos años consolidan la teoría de “la proteína sola” como la más lógica para explicar la patogenia de las EETs. Por un lado, se demostró la capacidad de reproducir la enfermedad mediante la inoculación intracraneal de fibras amiloides sintéticas de prión (Legname *et al.*, 2004). Por el otro, se consiguió amplificar *in vitro* el material infeccioso mediante la técnica de la PMCA (del inglés *cyclic amplification of protein misfolding*), material que es infectivo tras la inoculación experimental en ratones (Soto *et al.*, 2005). Las EETs son un grupo de enfermedades degenerativas del sistema nervioso central (SNC) que afectan tanto a los humanos como a varios animales. Estas exhiben muchas similitudes con otras enfermedades neurodegenerativas como el alzhéimer, la enfermedad de Huntington y el párkinson, en las que el agente causal es una proteína del organismo cuyo plegamiento es anómalo, pero difieren de estas en que las EETs son de carácter “infeccioso” y transmisible entre diferentes especies. Si bien resulta necesario realizar estudios para ratificar la naturaleza infecciosa del Alzheimer, recientemente se ha descrito el carácter “infeccioso” del péptido amiloide (Meyer-Luehmann *et al.*, 2006). Las EETs se caracterizan por la ausencia de lesiones macroscópicas, siendo las microscópicas bilaterales, de distribución difusa, no inflamatorias y que afectan exclusivamente al SNC. Así, para diagnosticar una EET se encontrará: degeneración esponjiforme del tejido con la presencia de vacuolas, gliosis, degeneración y muerte neuronal y depósitos del **PrPsc** en el citoplasma neuronal. Las EETs se presentarán como: 1) enfermedades con un origen genético, 2) enfermedades transmitidas por una infección exógena y 3) enfermedades esporádicas.

En los seres humanos, las EETs reciben diversos nombres según los síntomas y los signos clínicos presentes. Así, la enfermedad causada por priones con mayor incidencia en los humanos, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD),

tiene varios orígenes: esporádico, familiar o iatrogénico. Mientras que la esporádica supone el 85% de los casos, la iatrogénica únicamente afecta al 1% del total. Además del CJD, existen otros tipos de EETs, algunas con un origen “infeccioso”, como el kuru y la nueva variante de Creutzfeldt-Jakob (nvCJD), y otras con un origen genético, como el insomnio familiar fatal (IFF) y la enfermedad de Gerstmann-Straüssler-Scheiker (GSS) (Prusiner, 1997). El 15% de las enfermedades causadas por priones se deben a mutaciones germinales en el gen que codifica para la PrPn (CJD familiar, GSS e IFF) (Collinge, 2001; Wadsworth *et al.*, 2003).

Los síntomas de la ECJ incluyen: demencia que empeora rápidamente en el transcurso de unas pocas semanas o meses; visión borrosa; cambios en la marcha; confusión o desorientación, alucinaciones (auditivas o visuales); falta de coordinación; rigidez muscular, fasciculaciones; sensaciones de estar nervioso o sobresaltado; cambios de personalidad; somnolencia; convulsiones o movimientos espasmódicos repentinos, y dificultad para hablar. La ECJ iatrogénica se transmite a través de una transfusión de hemoderivados, un trasplante o instrumentos quirúrgicos contaminados. La vECJ es causada por comer carne infectada. Se cree que la “infección” que causa la enfermedad en las vacas locas es la misma que ocasiona la vECJ en los humanos. La vECJ ocasiona menos del 1% de todos los casos de ECJ y afecta a personas jóvenes. Menos de doscientas personas en todo el mundo han tenido esta enfermedad, y todos los casos se dieron en Inglaterra y Francia. La ECJ estaría relacionada con la enfermedad consuntiva crónica de los venados.

Enfermedades por mutaciones priónicas

Los casos de CJD familiar, GSS e IFF son los tres fenotipos principales de las enfermedades por priones que contienen mutaciones en el gen que codifica para la proteína del prión humano (**PrPn**), localizado en el cromosoma 20 (Prusiner, 2001).

Se describieron cincuenta mutaciones que afectan a este gen, pero el 95% de ellas están asociadas a la inserción de 5 o 6 octapéptidos repetidos, o bien a mutaciones puntuales en los codones 102, 178, 200 o 210 (Capellari *et al.*, 2005). Adicionalmente, la susceptibilidad a la enfermedad y/o respecto del fenotipo de enfermedad se ve afectada por el polimorfismo existente en el codón 129 del **PrPn**, que permite

la presencia de una valina o de una metionina (Collinge *et al.*, 1991; Lee *et al.*, 2001; Mead *et al.*, 2003; Palmer *et al.*, 1991). Así, la mutación D178N (Asp→Gln) con una metionina en posición 129 resulta en insomnio familiar fatal (Goldfarb *et al.*, 1992), mientras que la misma mutación con una valina en posición 129 resulta en un CJD familiar (Goldfarb *et al.*, 1991b).

La patogenicidad de las moléculas del prión mutadas se debe a un plegamiento anormal de la proteína, en este caso como consecuencia de la pérdida de puentes de hidrógeno y puentes disulfuro necesarios para mantener la estructura natural de la proteína del prión "normal" (PrPn) (Riek *et al.*, 1998). En función del lugar en que se produce la mutación, la desestabilización de la PrPn resulta diferente, aunque anómala en todos los casos. Así, la mutación A17V (GSS) desestabiliza la conformación de hélice de la proteína del prión "normal" (PrPn) en las posiciones 106 a 126, dando lugar a una proteína anómala y patogénica (Frauenfelder *et al.*, 1991).

Enfermedad de Gerstmann-Straüssler-Scheinker (GSS)

El primer caso se detectó en 1928 en una familia austríaca cuyos miembros presentaban ataxia cerebelar de progresión lenta acompañada de pérdidas cognitivas paulatinas (Gerstmann, 1928; Gerstmann *et al.*, 1936). Los casos de GSS se caracterizan por una progresión en los signos cerebelares, degeneración esponjiforme de la materia gris y depósitos de placas amiloides.

La mutación afecta al codón 102 de la PrPn y transforma una prolina en una leucina (P102L) (Dohura *et al.*, 1989; Goldgaber *et al.*, 1989; Hsiao *et al.*, 1989), aunque otras mutaciones se dan con frecuencia en determinados grupos étnicos (Yamada *et al.*, 1993). Ocasionalmente, se presenta la mutación que afecta al codón 117 de la PrPn, y transforma una alanina en una valina (A17V) (Mastrianni *et al.*, 1995). Existen casos de GSS esporádicos, no asociados con ninguna mutación en el gen de la PrPn, que son menos frecuentes (Liberski *et al.*, 1998).

Insomnio familiar fatal (IFF)

Fue descrito por primera vez en una familia italiana en 1986 (Lugaresi *et al.*, 1986), pero no fue hasta 1992 cuando esta enfermedad se incluyó dentro del grupo de enfermedades causa-

das por priones (Medori *et al.*, 1992). Se caracteriza por una desorganización completa en los patrones del sueño, hiperactividad simpática y anomalías endocrinas. Presenta una mutación del gen en la posición 178, dando lugar a la sustitución del aminoácido aspártico por una asparagina (D178N). La descripción de esta mutación asociada al IFF despertó un gran escepticismo, dado que esta había sido planteada previamente como propia del CJD familiar (Goldfarb *et al.*, 1991b). La solución a este conflicto no tardó en llegar y, en 1992, Goldfarb describió que ello se debía al polimorfismo del codón 129, que en el IFF se asocia a la mutación D178N, Met 129, mientras que en la CJD va asociado a la mutación D178N con la Val en posición 129 (Goldfarb *et al.*, 1992).

CJD familiar

Los casos de CJD sufren una progresión subaguda de demencia, signos motores y degeneración esponjosa de la sustancia gris cerebral, acompañados de la formación de placas amiloides. Los pacientes con CJD familiar presentan un número variable de inserciones de octapéptidos repetidos en la región N-terminal de la proteína, o bien mutaciones puntuales en esta. La mutación E200K afecta al codón 200 de la PrPn, transforma un glutámico en una lisina, y es la de mayor incidencia (Goldfarb *et al.*, 1991a).

La proteína del prión celular: PrPn

La proteína del prión celular o PrPn es una sialo-glicoproteína anclada en la membrana plasmática por una molécula de glico-fosfatidilinositol (GPI) (Caughey y Raymond, 1991; Stahl *et al.*, 1987) y asociada a microdominios ricos en colesterol y esfingolípidos insolubles en los detergentes (Kooyman *et al.*, 1998). Está constituida por una cadena polipeptídica de 250 aminoácidos (Prusiner, 1993), y su peso molecular oscila entre 33 y 35 kDa, dependiendo del grado de glicosilación (Harris, 1999a y 1999b). La PrPn está codificada por un gen de copia única localizado en el brazo corto del cromosoma 20 de los humanos, en el cromosoma 2 del ratón y en el cromosoma 13 de la vaca. Su secuencia genética está altamente conservada en los mamíferos; la homología aminoacídica se encuentra en entre un 80-90%. El gen se expresa de manera constitutiva en todos los tejidos, siendo su expresión más elevada en el tejido nervio-

so, como el cerebro, el cerebelo, la médula y el hipotálamo (Chesebro *et al.*, 1985). Hasta hoy no se han definido claramente las funciones concretas de la **PrPn**, pero está implicada en el metabolismo del cobre en las neuronas (Brown *et al.*, 1997; Bums *et al.*, 2003; Jobling *et al.*, 2001), en fenómenos de transmisión sináptica (Collinge *et al.*, 1994; Herms *et al.*, 1999) y también se le atribuye una función neuroprotectora (Lasmezas, 2003). La proteína del prión celular está constituida por 253 aminoácidos en los humanos, 254 en los ratones y hámsters, y 256 en las vacas. En la estructura primaria de la PrPn (siempre en los humanos) pueden diferenciarse cinco regiones. **Región 1-22:** comprende el péptido señal que dirige a la proteína hacia el retículo endoplásmico rugoso donde será escindida, antes de su transporte a través del aparato de Golgi. **Región 23-91:** donde se encuentran una serie de octapéptidos ricos en glicina y prolina, muy conservados en las diferentes especies, que son capaces de unir cobre y zinc (Lehmann, 2002). Posibles inserciones o deleciones en esta zona se asocian a enfermedades familiares en humanos. **Región 92-135:** es hidrofóbica, altamente conservada, y es crucial en la conversión de **PrPn** a **PrPsc** (Wegner *et al.*, 2002). **Región 136-231:** en las posiciones 181 y 197 en que se encuentran 2 aspárticos, existen dos sitios de N-glicosilación (Endo *et al.*, 1989; Haraguchi *et al.*, 1989) que permiten la incorporación de azúcares, responsables de las tres formas características de esta proteína, como no glicosilada (5%), monoglicosilada (25%) y biglicosilada (70%). Dos cisteínas en las posiciones 179 y 214 permiten la formación de un puente disulfuro intracatenario (Welker *et al.*, 2002). En la posición 231 existe una serina capaz de unirse al grupo glico-fosfatidilinositol (GPI) responsable del anclaje de la proteína a la membrana celular (Stahl *et al.*, 1987). **Región 232-253:** es una región C-terminal hidrofóbica que actúa como péptido señal para el anclaje del grupo GPI, y que es degradada durante la maduración de la proteína (Stahl *et al.*, 1987). La **estructura secundaria** de la proteína del prión celular está compuesta por un 42% de α -hélice y un 3% de lamina p, detectado por medio de la difracción infraroja transformada de Fourier (Pan *et al.*, 1993). La **estructura terciaria** consiste en 3 α -hélices que conforman un núcleo ordenado en el extremo carboxilo terminal de la molécula y una zona amino terminal desestructurada y flexible (Zhang *et al.*, 2000).

Estado actual de la situación

Los priones son proteínas extrañas al organismo que **NO** son agentes infecciosos, es decir, **NO** son ni bacterias ni hongos ni parásitos, y menos aún virus. El primer hallazgo que desconcertó a los investigadores fue que **NO** estaba presente ningún ácido nucleico, ni ADN ni ARN, ni tampoco bases nitrogenadas o estructuras químicas, que, ante ciertos estímulos ambientales o celulares, pudieran dar origen a un pequeño ácido nucleico de estructura no convencional o incompleta (llamado por algunos autores como *virino*), rodeado por una envoltura de proteínas de la célula huésped, que le conferirían su resistencia a los agentes que desnaturalizan o modifican a los ácidos nucleicos habitualmente. Esta especulación aún no ha sido probada. Lo que si está probado es que muchas células de nuestro organismo poseen una glicoproteína natural, citoplasmática, estructural, y no relacionada con ningún proceso patológico o cascada metabólica, que fue bautizada como proteína priónica o **PrPn**, y que puede convertirse en patogénica cuando un factor exógeno modifica su estructura conformacional secundaria, conduciéndola a un incorrecto plegamiento (β) de su estructura terciaria (**PrPsc**), que, a su vez, es autorreproducible y engendra fibrillas y placas de amiloide vinculadas con muchas enfermedades animales (encefalopatía espongiiforme bovina o EBB o enfermedad de las vacas locas), y humanas o enfermedad de Creutzfeld-Jakob (ECJ). Stanley B. Prusiner, en 1982, señaló que las EBB son afecciones de lento desarrollo del sistema nervioso central que se caracterizan por la degeneración progresiva de la sustancia gris. En los animales, describió el scrapie, la encefalopatía transmisible del visón, la EBB y la enfermedad con consunción crónica del cariacú y el alce en cautiverio. Las modificaciones histopatológicas relevantes son: la pérdida neuronal, la proliferación e hipertrofia de los astrocitos, la vacuolización neuronal y la escasa respuesta inflamatoria. La coexistencia de pequeñas y frecuentes vacuolas en el tejido nervioso configuran el "cambio espongiiforme", mientras que, si las vacuolas son escasas y grandes, constituyen un "estado esponjoso". Estas encefalopatías son transmisibles con un período de incubación muy prolongado, un curso crónico e inexorablemente fatal. La resistencia a los tratamientos físicos y químicos que, habitualmente inactivan a los virus, y la carencia de una

respuesta inmune específica en estas enfermedades, lleva a profundizar ciertas líneas de investigación que posibiliten proteger a la **PrPn** natural del efecto deletéreo de la **PrPsc**. Merz, en 1981, describió las “fibrillas asociadas con el scrapie”, y con técnicas de purificación del tejido cerebral de animales con scrapie pudo aislar una proteína entre 27 y 30 kDa, que bautizó **PrPn 27-30**, y que caracterizó como una sialoglicoproteína asociada a las membranas celulares, resistente a la proteinasa K. Esta proteína forma una proteína más grande (**PrPn 33-35**) y se polimeriza en bastones amiloides. El gen que codifica para **PrPn 27-30** se halla en cerebros normales de animales, no se polimeriza y es degradada por la proteinasa K. Un error postranscripcional podría generar cambios en las propiedades fisicoquímicas de la **PrPn 27-30**, que alteren su procesamiento intracelular. La **PrPn** posee una estructura helicoidal del tipo α , con cuatro regiones globulares, sensible a las proteasas; es una proteína monomérica con monómeros estables que poseen resistencia normal y es soluble a los detergentes. Por su parte, la **PrPsc** es una proteína plana con una estructura laminar β , resistente a las proteasas, que compone agregados proteicos, con monómeros poco estables que forman agregados amiloides, con resistencia notable a la radiación y a los disolventes fuertes, pero es insoluble ante la actividad de los detergentes. Se destaca que las investigaciones determinaron que ambas proteínas priónicas poseen la misma secuencia de aminoácidos, pues en el fondo derivan del mismo gen. De tal manera, una proteína globular (**PrPn**) con una conformación espacial del tipo α -hélice del citoplasma neuronal normal entra en contacto con una proteína **PrPsc** que le induce modificaciones espaciales del tipo β -hélice, con una forma de plegamiento inadecuado y perjudicial para la vida celular, ya que no puede ser degradada, lo que facilita la formación de acúmulos intracitoplasmáticos insolubles de aspecto amiloide, que llevan al mal funcionamiento celular y, como estos acúmulos se autorreproducen, la muerte celular es inevitable. El mecanismo por el cual ocurre este plegamiento es poco conocido, aunque se especula acerca de la participación de varios aminoácidos en su génesis. Así, los radicales **SH** presentes en la forma α se intercambiarían con cisteínas, formando puentes disulfuro, y produciendo un cambio

conformacional del tipo β . En este cambio intervendrían la **metionina**, la **cisteína** y la **valina**. Si bien en el cerebro es imposible romper estos puentes disulfuro, en el laboratorio es factible lograrlo con beta-mercaptoetanol y acetilación con iodoacetato, o bien oxidándolos con ácido per fórmico. Otros autores sostienen que la sustitución de leucina por prolina sería la causa de la desestabilidad de la forma α hacia la forma β . Como consecuencia de una ingesta “contaminada” (de ahí surgió el paralelismo conceptual con los agentes infecciosos), en el epitelio intestinal se ubica en las **células M**, especializadas en el transporte de macromoléculas y agregados particulados. Luego se incorpora al sistema fagocítico (macrófagos y leucocitos), que, conjuntamente con las células dendríticas y LB locales, inician una respuesta inmune con la síntesis de un anticuerpo específico que no tiene ninguna capacidad para anular la funcionalidad y, así, como un “inmuno-complejo” aberrante, se dirige por los vasos linfáticos al bazo y a los ganglios linfáticos adyacentes. Se discute si su llegada al sistema nervioso central es por la linfa o bien por el propio tejido nervioso afectado en esta peregrinación. La muerte neuronal se produce porque las **PrPsc** son insolubles y resistentes a las proteasas lisosomales, lo cual conduce a su acumulación en los lisosomas, que se rompen por la presión endógena de numerosas **PrPsc**, acidificando el medio e induciendo la muerte neuronal.

Las enfermedades humanas y animales debidas a los priones pueden ser de tres clases: a) formas hereditarias de base genética, homocigotos metionina-valina en el codón 129 del gen, que inducen el plegamiento erróneo de la **PrPn**; b) formas mal llamadas “infecciosas” en la que la **PrPn** es inducida a transformarse en **PrPsc** por un agente exterior, que generalmente ingresa por la vía oral-digestiva, y c) una forma esporádica que aparece sin causa aparente, sin base genética ni agente exterior demostrable, y que puede cesar espontáneamente, habiendo producido un mínimo de lesiones cerebrales. En los animales, las enfermedades priónicas se caracterizan por incoordinación de los movimientos, ceguera y muerte. La más conocida es la EBB que, desde 1984, fue causada por la alimentación de bovinos con restos suplementarios de ovinos y caprinos que habían padecido la enfermedad. La llamada

“tembladera” (prurito lumbar) de ovejas y cabras también se transmite a los vacunos, que, a su vez, pueden transmitirla a los seres humanos. La preparación industrial de estos suplementos dietarios muchas veces no está adecuadamente supervisada, y la materia prima que se emplea en su elaboración dista mucho de ser la que corresponde. Los gatos pueden sufrir estos procesos cerebrales por sus ingestas “contaminadas”, siendo los perros, curiosamente, más resistentes a ellas.

El kuru

Es una enfermedad humana, debida a los priones y localizada en Papúa (Nueva Guinea), que fuera descrita por Gajduzek y Zigas en 1957, luego de muy laboriosas investigaciones en un ambiente muy hostil y primitivo. Kuru puede ser traducido como “temblor por miedo o por frío”, así como “sonriente sin motivo aparente”. Era la causa de muerte más común de la población de Papúa, pudiendo alcanzar hasta el 1% anual de un total de 35.000 personas. Se pensó que era una enfermedad degenerativa de causa desconocida, hasta que, en 1959, Hadlow observó las notables similitudes entre el kuru y el scrapie, una enfermedad “infecciosa” de las ovejas. Gajduzek, en 1966, estudió la transmisión del kuru a los primates, inoculándolos con restos cerebrales, y logró así el primer kuru no humano, develando un misterio que podía ser remediado. El kuru solo enferma a los miembros del grupo lingüístico fore en Nueva Guinea, y era una enfermedad desconocida antes del canibalismo ritual. Los niños y las mujeres de ambos sexos eran muy afectados. La preparación del cadáver para el ritual y la ingestión de trozos de cerebro para conservar el espíritu del fallecido debieron facilitar la incorporación de priones que, luego de meses o años, darían lugar a la enfermedad. Curiosamente, las embarazadas no producían transmisión transplacentaria.

Sistema inmune y priones

La acumulación del agente “infeccioso” en los tejidos linfoides es un requisito fundamental para el desarrollo de la enfermedad, como fue demostrado por diversos hechos: 1) la ausencia de placas de Peyer en ratones inoculados oralmente con scrapie impide la neuroinvasión (Prinz *et al.*, 2003b); 2) el desafío intraperitoneal con scrapie en ratones esplenectomizados

tampoco produce neuroinvasión (Fraser y Dickinson, 1970), y 3) bloquear la acumulación del agente “infeccioso” en los nódulos linfáticos impide la invasión del sistema nervioso (Mohan *et al.*, 2005a). El tiempo de permanencia del prión en los tejidos linfoides y la magnitud de la implicancia de cada uno de ellos pueden variar en función del hospedador y de la cepa de prión (Foster *et al.*, 2001; Glatzel *et al.*, 2003; Jeffrey *et al.*, 2002; Terry *et al.*, 2003; Wadsworth *et al.*, 2001). Como se comentó antes, para que la PrPsc se acumule en los tejidos linfoides es necesario que interaccione con la proteína celular en las células del sistema inmunitario. Así, la PrPn se expresa en: 1) los linfocitos, viéndose implicada en las rutas de señalización (Bainbridge y Walker, 2005; Cashman *et al.*, 1990; Li *et al.*, 2001; Mattel *et al.*, 2004); 2) en macrófagos, donde la PrPn sería un marcador de activación (directo o indirecto) que sufre el macrófago tras una infección (Brown y Besinger, 1998; Hutter *et al.*, 2003), y 3) en células dendríticas donde la PrPn es capaz de inducir la maduración de estas (McBride, 2005).

Todas las EETs poseen un período de incubación muy largo que en los humanos varía entre los 1,5 y 40 años (Hilton, 2006). Este período de incubación tan largo se debe a la ineficiente replicación del agente infeccioso, que, a su vez, retarda su acumulación a la concentración necesaria para que ocurra la neuroinvasión. Existe una serie de pasos críticos en la patogénesis de las EETs: la entrada del agente “infeccioso” (en el caso de que este sea su origen), su acumulación en ciertos tejidos, su replicación intracelular y su transporte final al sistema nervioso central donde causa las lesiones. Las células del sistema inmunológico han demostrado jugar un papel importante durante este proceso (Aucouturier y Camaud, 2002), por un lado, amplificando la señal (permitiendo la replicación de PrPsc) y, por otro, actuando como “caballo de Troya”, transportando el material infeccioso al SNC, evitando su reconocimiento por parte de las defensas inmunológicas del organismo. Tras la ingesta de alimentos contaminados por priones (la ruta natural de infección), estos deben atravesar el epitelio intestinal para acceder a los tejidos linfoides, que resultan esenciales para que la infección por priones progrese. Mediante sistemas *in vitro*, se ha comprobado que el agente causal

del *scrapie* es capaz de penetrar a través de las **células M** del epitelio intestinal (Heppner *et al.*, 2001a), vía de entrada de numerosos microorganismos (Neutra *et al.*, 1996). A pesar de que son necesarios estudios *in vivo* para confirmarlo, la resistencia de ratones con un número bajo de placas de Peyer (y por tanto de **células M**) al desafío oral con priones parece ratificar esta teoría (Prinz *et al.*, 2003b).

El hecho de que las **células M** estén especializadas en internalizar antígenos para su rápida diseminación hacia otras células, tales como macrófagos, linfocitos y células dendríticas (CDs) (Neutra, 1996), facilitarían su distribución por el sistema inmunológico. También se postula que, para atravesar la barrera intestinal, el prión podría utilizar una vía alternativa de entrada con endocitosis dependiente de la ferritina (Mishra *et al.*, 2004). El núcleo resistente a proteasas de **PrPsc** es capaz de formar complejos proteicos asociados a la ferritina, lo que, junto con la abundancia de esta en los alimentos cárnicos, sirve de sustento a esta teoría. Mientras que la ruta oral de infección es lenta y poco eficaz, la infección de priones a través de escarificaciones en la piel es una ruta de infección altamente efectiva (Carp, 1982; Taylor *et al.*, 1996). En tanto algunos autores defienden el papel de las CDs de la piel en esta infección, otros apuestan por la entrada del agente infeccioso desde la piel hasta los nervios periféricos. Esta última hipótesis avalaría la velocidad con que se disemina la **PrPsc** hacia el sistema nervioso central. Cuando la proteína de prión atravesó el epitelio intestinal llega a una invaginación intraepitelial de las **células M** o bolsillo intraepitelial. Desde allí, el agente "infeccioso" sería transportado por los LB, LT, macrófagos o células dendríticas de la lámina propia epitelial hacia los tejidos linfoides donde se hallan las células dendríticas foliculares (CDFs), que juegan un papel fundamental durante las fases de replicación y acumulación del prión infeccioso. Dado que los linfocitos se localizan en el "bolsillo" intraepitelial de las **células M**, no estarían implicados en el transporte del agente infeccioso tras la exposición intrainestinal, ya que no presentan altos niveles de **PrPsc** en ningún momento durante el transcurso de la enfermedad (Huang *et al.*, 2002). El papel de los macrófagos resulta controvertido, pues *in vitro* se ha demostrado que juegan un papel protector, limitando la infec-

tividad de los priones (Carp y Callahan, 1981; Carp y Callahan, 1982). Esta teoría está avalada por el hecho de que tratamientos *in vivo* con diclorometileno-bifosfanato (DP), que depleciona temporalmente a los macrófagos, provocan la rápida acumulación del prión en los tejidos linfoides tras el desafío oral (Maignien *et al.*, 2005) o intraperitoneal (Beringue *et al.*, 2000) con el agente infeccioso. No obstante, este dato no excluye la posibilidad de que el macrófago pueda ser el transporte o propagación en fases más avanzadas de la enfermedad. En estudios *in vitro* se ha demostrado que la célula dendrítica es capaz de degradar el prión mediante cistein proteasas (Luhr *et al.*, 2004 y 2002; Mohan *et al.*, 2005c), lo que indicaría que, *a priori*, la CD no sería un buen candidato del transporte del agente "infeccioso" a los órganos linfoides. Sin embargo, otros autores demuestran que un subtipo de CD es capaz de captar y retener en su forma nativa la proteína infecciosa **PrPsc** (Huang *et al.*, 2002; Mohan *et al.*, 2005c). Este subtipo celular es único entre las CDs, debido a su capacidad para migrar dentro de los folículos de LB (Wykes *et al.*, 1998), área de los órganos linfoides en la que se localizan las CDFs (Bemey *et al.*, 1999; Yu *et al.*, 2002). La capacidad de ciertos péptidos específicos del prión de actuar como sustancias quimio-atractivas para las CDs avalan aún más el papel de este subtipo celular como transportadores del **PrPsc** (Kaneider *et al.*, 2005 y 2003), incluso, por qué no, de manera independiente a las **células M**, insertando sus prolongaciones citoplasmáticas entre las células epiteliales del intestino (Rescigno *et al.*, 2001). Se ha defendido incluso el papel de las CDs como transportadores directos de **PrPsc** desde el intestino hacia las fibras nerviosas que inervan las placas de Peyer (Defaweux *et al.*, 2005; Hosoi *et al.*, 1993). Así, la transferencia de priones a las terminaciones nerviosas del nervio esplénico y del nervio vago ocurriría fácilmente en la región supra-folicular, sin que las CDFs intervengan en el proceso (Aucouturier, 2001). Aunque las células dendríticas jugarían un papel en la propagación de los priones hacia el sistema nervioso central, no olvidemos su papel fagocítico, por lo que serían protectoras frente a la infección, degradando la **PrPsc** (Luhr *et al.*, 2002) de una manera similar a los macrófagos. Tras la exposición inicial al agente "infeccioso" y antes de que tenga lugar la neuroinvasión, el prión

se acumula en tejidos linfoides: bazo, nódulos linfáticos, tonsilas, apéndice y placas de Peyer (Eklund, 1967; Hadlow, 1987; Hilton, 1998; Kimberlin y Walker, 1979; Sigurdson, 1999). Notables experimentos permitieron definir el tipo celular implicado en la propagación de los priones de baja densidad (Clarke y Kimberlin, 1984), de extensa vida media y mitóticamente quiescentes (Fraser y Farquhar, 1987). Las células de los folículos linfoides o células dendríticas foliculares (CDF) poseen altos niveles de expresión de **PrPn**. También es el caso de los macrófagos y los linfocitos, que han sido descritos como candidatos responsables de la acumulación y la propagación del agente infeccioso (Beekes y McBride, 2000; Jeffrey *et al.*, 2000; van Keulen *et al.*, 1996). Mediante técnicas de inmunohistoquímica y microscopía electrónica sobre secciones de tejido cerebral de varias especies afectadas por EETs, se ha observado que el agente "infeccioso" se localiza en las CDF y en los lisosomas de los macrófagos de cuerpo tingible dentro de los centros germinales (Brown *et al.*, 1999; McBride *et al.*, 1992; van Keulen *et al.*, 1996). Una de las funciones de los macrófagos dentro de los centros germinales es endocitar los inmunocomplejos atrapados en la superficie de las CDFs. Al igual que las CDFs, los macrófagos son células radiorresistentes (con bajo índice mitótico), por lo que, en principio, podrían estar involucradas en la acumulación de infectividad tras una infección periférica.

Ha podido comprobarse experimentalmente que la disminución de la población de macrófagos incrementaba la acumulación de **PrPsc**, y que se reducían significativamente los tiempos de incubación en bioensayos de ratón (Beringue *et al.*, 2000). Este hecho sugiere, por un lado, que el papel de los macrófagos consistiría en la eliminación de los agregados de **PrPsc** y, por otro, que la degradación lisosómica de la **PrPsc** en los macrófagos debe ser un fenómeno menos eficiente que la transformación de **PrPn** a **PrPsc** (Brun, 2003). Por tanto, mientras que las CDF parecen jugar un papel fundamental en la acumulación temprana y la replicación del prión, el papel principal de los macrófagos sería impedir la acumulación del agente infeccioso eliminando los agregados de **PrPsc**. Las CDFs están en los folículos primarios de LB y en los centros germinales de los tejidos linfoides. A diferencia de las células dendríticas, las

CDF son un linaje derivado de precursores no hematopoyéticos (Kapasi, 1993; Shortman y Liu, 2002) y no tienen funciones fagocíticas ni migratorias (Imazeki, 1992). Las CDF son capaces de atrapar y retener antígenos en su estado nativo y, debido a que son células de extensa vida media, pueden retener estos antígenos durante meses e incluso años (Mandel, 1980). Dada la asociación de las CDF y los LB, se ha sugerido que las CDF jugarían un papel relevante durante la generación de respuestas de anticuerpos, y que mantienen la memoria inmunológica, aunque también se han asociado a muchas otras funciones (Haberman y Shlomchik, 2003; Kosco-Vilbois, 2003). En la infección con priones, se demostró la importancia de este tipo celular en los momentos tempranos de la infección; es decir, en las fases de acumulación y replicación del agente "infeccioso". En ausencia de CDFs, la neuroinvasión se ve retrasada y la susceptibilidad a la enfermedad, reducida (Mabbott, 2000a y 2003; Mohan, 2005b; Montrasio, 2000). Mediante estudios *in vitro* se ha podido confirmar que las CDFs expresan altos niveles de **PrPn** (requisito necesario para la replicación del agente "infeccioso") (Brown, 1999), y que la **PrPsc** se acumula en el citoplasma y en los espacios extracelulares de las dendritas (Jeffrey, 2000). Para mantener a las CDFs en sus diferentes estados de maduración son imprescindibles los estímulos de las citoquinas procedentes de los LB (Mackay y Browning, 1998), entre los que la linfotoxina de membrana y el factor de necrosis tumoral (TNF α) juegan un papel fundamental. El bloqueo de ambos receptores provoca la depleción temporal de las CDFs (Mackay y Browning, 1998) y reducen la susceptibilidad a la enfermedad (Mabbott *et al.*, 2000a; Mabbott, 2002; Mabbott, 2003; Mohan, 2005a; Montrasio, 2000), de un modo parecido a lo que ocurre en ratones carentes de LB (Klein, 1997; Mabbott, 2000b; Prinz, 2002). Demostrada la importancia de las CDFs en la patogénesis de las EETs, la siguiente cuestión es el modo en que el prión es captado por este tipo celular. Normalmente, los antígenos captados por la CDFs se encuentran en forma de inmunocomplejos antígeno-anticuerpo y/o componentes del complemento. Las CDFs reconocen los inmunocomplejos a través del receptor Fc del anticuerpo y/o a través de los receptores CRI y CR2 del complemento (Yoshida, 1993). Mientras que deficien-

cias en los receptores Fc no afectan la acumulación de priones, la ausencia de componentes del complemento (Clq, C2, C3 y factor B) o la ausencia de receptores de estos sí afectan su acumulación en el bazo (Klein, 2001; Mabbott, 2001). Además, en estudios preliminares se ha demostrado que el C1q es capaz de unirse a una proteína prión (Prn). Existen evidencias de que la proteína infecciosa por sí misma en un sistema *in vivo* no resulta directamente neurotóxica, necesitando de la presencia de la PrPn (los ratones PrPKO no se infectan) y, además, no siempre existe una estrecha correlación entre los depósitos de PrPsc y la severidad de la enfermedad (Bueler *et al.*, 1994; Collinge *et al.*, 1995; Hill *et al.*, 2000; Hsiao *et al.*, 1990; Lasmezas *et al.*, 1997; Mallucci *et al.*, 2003; Medori *et al.*, 1992). Estos datos sugieren que más que la acumulación del PrPsc la clave de la patogénesis de las EETs reside en el proceso de conversión de PrPn a PrPsc. Así pues, cualquier estrategia terapéutica eficaz frente a las EETs debería ir dirigida a frenarlo. Finalmente, para validar una buena terapia o profilaxis resulta fundamental tener en cuenta la cepa de prión de que se trata, la especie afectada y la ruta de inoculación del agente “infeccioso”, dado que la eficacia de esta dependerá de estas variables. Existen líneas de investigación dirigidas a generar una terapia efectiva frente al prión. Entre las más prometedoras, nos encontramos con la utilización de: heptámeros de ARN que bloquean la PrPn y consecuente producción de PrPsc de novo (Proske *et al.*, 2002; Rhie *et al.*, 2003); sustancias que inhiben las cascadas de señalización intracelular en que la PrPn se ve implicada (Bate *et al.*, 2004; Ertmer *et al.*, 2004; Nordstrom *et al.*, 2005; Shaked *et al.*, 2003) y sustancias químicas que interfieren directa o indirectamente en el proceso de conversión de PrPn a PrPsc. Entre estas sustancias encontramos el rojo congo (Caughey y Race, 1992), la anfotericina B (Pocchiari *et al.*, 1987), las antraciclinas (Tagliavini *et al.*, 1997), los polianiones sulfatados (Caughey y Raymond, 1993), las porfirinas (Priola *et al.*, 2000), las poliaminas (Supattapone *et al.*, 2001), los péptidos “rompedores” de hojas P (Soto *et al.*, 2000) y la curcumina (Caughey *et al.*, 2003). Ninguna de estas estrategias ha resultado efectiva para ser empleada como una terapia anti-prión (Aguzzi y Sigurdson, 2004), aunque muchas resultan prometedoras para seguir investigan-

do sobre ellas. Al igual que los ratones “artificialmente” privados del gen del prión (PrPKO) son resistentes a la enfermedad, existen “variantes naturales” del prión resistentes a la transformación infecciosa. Así, en ovejas y en humanos han sido descritas dos mutaciones naturales en el gen que codifica para la proteína PrP, Q167R y Q218K, respectivamente, que confieren resistencia frente al scrapie y CJD (Goldmann *et al.*, 1994; Shibuya *et al.*, 1998). La expresión transgénica de estas mutaciones en ratones los hace resistentes al desafío con priones (Perrier *et al.*, 2002).

Se está estudiando la posibilidad de seleccionar animales (ovejas y vacas) genéticamente resistentes a la enfermedad para evitar futuras epidemias. La aplicabilidad de estas mutaciones en protocolos de terapia génica se ha barajado como una herramienta posible para luchar contra las enfermedades causadas por priones. Uno de los resultados más esperanzadores en este aspecto procede de experimentos de bloqueo de la PrPn, con la consecuente imposibilidad de ser transformada. En 1973, Porter describió las enfermedades producidas por priones como enfermedades que cursaban sin una respuesta inmunológica humoral detectable en el huésped afectado (Porter *et al.*, 1973), a pesar de que exista una reacción inflamatoria (Baker *et al.*, 2004). Actualmente, se investiga si estimular el sistema inmunológico del huésped contra el prión podría ser una terapéutica o profilaxis eficaz contra estas enfermedades. De ellas, cabe destacar la depleción de las CDFs, la estimulación del sistema inmunológico innato y la utilización de anticuerpos específicos para inhibir la progresión de la enfermedad. La linfotóxina del LT y el factor de necrosis tumoral (TNF α) generados por los LB son necesarios en la diferenciación y la maduración de las CDFs (Brown *et al.*, 1999; Mabbott *et al.*, 2000b), y el bloqueo en cualquiera de estas citoquinas da lugar a un incremento en el tiempo de incubación de la enfermedad. Este hecho hizo pensar en la posibilidad de deplecionar temporalmente las CDFs como una terapia posible en fases tempranas de una infección por priones. Con este objetivo, se administró una inmunoglobulina fusionada al receptor de la linfotóxina β (LT p-R-Ig), tratamiento capaz de bloquear la maduración de las CDFs inhibiendo la cascada de señalización que conduce a la expresión de estas linfotóxi-

nas. Curiosamente, el efecto del tratamiento de ambos dependía del momento y la ruta de administración. Así, por ejemplo, si la proteína de fusión se administraba tras el desafío intraperitoneal del scrapie (en una fase temprana), los animales quedaban protegidos (Mabbott *et al.*, 2000a y 2003; Montrasio *et al.*, 2000), mientras que si el tratamiento se aplicaba antes del desafío intraperitoneal, la protección era total para algunos animales mientras que en otros únicamente retrasaba la aparición de la enfermedad (Mabbott *et al.*, 2003). Por otro lado, el tratamiento con LT p-R-Ig inmediato tras el desafío oral con scrapie evitaba la aparición de la enfermedad, no observándose depósitos de PrP^{Sc} en el cerebro de los animales (Mabbott *et al.*, 2003). Sin embargo, el tratamiento administrado 14 días posdesafío oral no tuvo ningún efecto en el desarrollo de la enfermedad (Mabbott *et al.*, 2003), lo cual indicaría que la entrada del prión en el sistema neuronal ocurre rápidamente tras el desafío oral. Finalmente, el desafío a través de escarificaciones de la piel dio como resultado una mejora del tratamiento cuando este era administrado previo al desafío (similar a la ruta intraperitoneal) (Mohan *et al.*, 2005a). En los humanos, las enfermedades causadas por priones tienen tiempos de incubación muy largos (de años a décadas), una fase clínica muy breve (meses), no tienen un diagnóstico preclínico y el desenlace de la enfermedad es fatal. Un gran problema de las EETs, junto con todas las enfermedades neurodegenerativas, es que la posible terapia debe dirigirse necesariamente al sistema nervioso central, lo cual supone que debe ser capaz de atravesar la barrera hematoencefálica. En las situaciones en que la infección por priones se produce periféricamente (infección oral o intraperitoneal), la utilización de terapias y/o profilaxis podría tener más probabilidades de éxito si se aplican en etapas tempranas de la infección, antes de que el agente "infeccioso" llegue al SNC. Así, pues, resulta necesario desarrollar herramientas profilácticas contra estas enfermedades, a pesar de que el número de afectados sea relativamente bajo (aproximadamente 160 personas han sido diagnosticadas con la nvCJD en el mundo hasta el momento), sobre todo pensando en el número de personas asintomáticas potencialmente infectadas (la infección puede durar décadas) (Trevitt y Collinge, 2006). En lo que se refiere a

las otras etiologías de la enfermedad (iatrogénica, familiar y esporádica), no se justifica el desarrollo de vacunas o medidas profilácticas capaces de proteger o paliar la enfermedad en grupos de riesgo. Es muy prometedora la modulación del sistema inmunológico con el fin de conseguir estrategias terapéuticas y/o profilácticas frente a estas enfermedades. Este tipo de terapias podrían resultar de utilidad en el futuro para el tratamiento de individuos conscientes de haber sido infectados o como método preventivo para el personal con alto riesgo de infectarse (médicos, enfermeros, etc.). Del mismo modo, sería interesante explorar las posibilidades de esta metodología para prevenir el desarrollo de encefalopatías hereditarias. La respuesta inmunológica innata actúa como una primera barrera de agresiones del exterior, bien consecuencia de un patógeno (virus, bacterias, parásitos y hongos) o bien de cualquier otra naturaleza, como sería la exposición a un adyuvante o a otras sustancias inmunostimuladoras. Varios son los actores que intervienen en la respuesta innata, jugando un papel predominante las células dendríticas, los macrófagos y las células NK (células asesinas naturales), así como las quimiocinas y chemocinas como moduladores químicos responsables finales de la defensa (Byrne y Halliday, 2002; Foti *et al.*, 2006; Young y Ortaldo, 2006; Rodríguez y Alonso, 2015). Entre las quimiocinas más relevantes para el sistema inmunológico innato, encontramos los interferones, citoquinas que son capaces de inhibir de manera eficiente, por ejemplo, las evoluciones virales. Sin embargo, el tratamiento con interferón o con estimuladores de interferón en ratones infectados con scrapie no parece tener un efecto en la progresión de la enfermedad (Allen y Cochran, 1977; Field *et al.*, 1969; Gresser *et al.*, 1983; Gresser y Pattison, 1968; Worthington, 1972). Estos mismos resultados se reprodujeron en monos infectados con CJD, *scrapie* y kuru (Amyx *et al.*, 1984). La administración de citidil-guanil oligodeoxi-nucleótidos (CpGs), concretamente de CpG 1826, es conocida por su estimulación de la respuesta innata en mamíferos (Lipford *et al.*, 1998). En ratones infectados con *scrapie* se ha observado un leve incremento en los tiempos de incubación cuando CpG 1826 fue administrado inmediatamente tras la infección y de manera diaria durante cuatro días. Cuando este tratamiento se prolongó durante tres se-

manas, la aparición de la sintomatología se retrasó aproximadamente 149 días (Sethi *et al.*, 2002). Podrían generarse anticuerpos frente al prión responsables de este retraso (Sethi *et al.*, 2002), pero, la administración repetida de CpGs da lugar a la destrucción de los folículos linfoides (lugares de amplificación del prión) y a una inmunosupresión, hechos que pueden explicar el efecto protector del tratamiento. Así, hoy en día, no se utiliza CpGs debido a sus efectos tóxicos. Uno de los efectos del tratamiento con CpGs es la expansión masiva de macrófagos y células dendríticas. Ambos tipos celulares juegan un importante papel en la degradación o el secuestro de la proteína infecciosa (Seringue *et al.*, 2000) y, por ende, dan lugar a un retraso de la enfermedad. También el adyuvante de Freund completo, magnífico estimulador del sistema inmunológico innato, es capaz de retrasar ligeramente los tiempos de incubación de la enfermedad en ratones tras el desafío intraperitoneal o intracraneal (Tal *et al.*, 2003). Otros generaron anticuerpos frente a la proteína del prión utilizando distintas estrategias. Se han hecho en ratones normales y en PrPKO, inmunizando con priones purificados (Bendheim *et al.*, 1984) y con fibras asociadas a scrapie (SAFs) (Kascsak *et al.*, 1987). También se ha descrito la utilización de proteína recombinante del prión como una estrategia para generar anticuerpos, tanto en ratones PrPKO (Seringue *et al.*, 2003; Khalili-Shirazi *et al.*, 2005; Korth *et al.*, 1997; Krasemann *et al.*, 1996; White *et al.*, 2003; Williamson *et al.*, 1996) como en ratones normales (Gilch *et al.*, 2003; Schwarz *et al.*, 2003; Sigurdsson *et al.*, 2002; Souan *et al.*, 2001). El potencial terapéutico de estos anticuerpos *in vitro* mostró una reducción de dos logaritmos de un inóculo infeccioso de scrapie tras la incubación con un anticuerpo policlonal antiprión (Gabizon *et al.*, 1988). Varios autores utilizaron anticuerpos para evaluar su efecto en diferentes líneas celulares *in vitro*. Por ejemplo, el anticuerpo 6H4, que reconoce tanto la PrP bovina (residuos 144-152) como de otras especies (Korth *et al.*, 1997), es capaz de inhibir la acumulación de PrP^{Sc} en células infectadas con scrapie (Enari *et al.*, 2001). Otros autores describen los efectos beneficiosos de la utilización de anticuerpos frente al prión en estudios *in vitro*, utilizando distintas cepas de prión y diferentes líneas celulares, que muestran el gran potencial de esta estrategia. A pesar de

que se han logrado efectos beneficiosos *in vitro*, algunos modelos resultaron ser efectivos *in vivo* (Trevitt y Collinge, 2006; Aguzzi y Sigurdson, 2004). La administración del anticuerpo ICSM 18 (que reconoce el epitopo 144-152 de la PrP humana) o del anticuerpo ICSM 35 (que reconoce el epitopo 94-105 de la PrP humana) a elevadas dosis durante siete días tras el desafío intraperitoneal con scrapie previene la aparición de la enfermedad. Sin embargo, el tratamiento no es efectivo si se inicia con la aparición de la sintomatología clínica, o bien si el desafío se realiza mediante la ruta intracraneal (White *et al.*, 2003). Por otro lado, la administración de los anticuerpos capaces de reconocer los epitopos 34-52 (8B4) y 175-185 (8H4) de la PrP murina tras la infección intraperitoneal con scrapie fue capaz únicamente de retrasar un poco la aparición de la infección (Sigurdsson *et al.*, 2003).

A pesar de los aparentes efectos beneficiosos de la administración pasiva de anticuerpos, se ha visto que si estos se administran directamente a nivel del hipocampo y a una concentración elevada (1 mg/ml) provocan la apoptosis de neuronas en el cerebelo y el hipocampo, en 24 horas.

Este efecto pudo conseguirse únicamente tras la administración de anticuerpos monoclonales que reconocen el epitopo comprendido entre los aminoácidos 95 y 105 de la secuencia de la PrP humana, y no con otros monoclonales que reconocen otras partes de la proteína (Solfrosi *et al.*, 2004). Este resultado indica que, como consecuencia de la unión del anticuerpo a este dominio de la PrPn, se bloquea alguna vía de señalización esencial para la supervivencia neuronal.

La transferencia pasiva de anticuerpos puede ser una buena herramienta para luchar contra las enfermedades priónicas. Sin embargo, para su futura aplicabilidad en los seres humanos será necesario realizar estudios muy exhaustivos que descarten posibles efectos deletéreos.

A pesar de que a lo largo de una infección con priones no se generan anticuerpos detectables frente al prión, acabamos de comprobar que pueden generarse anticuerpos específicos de muy diversas maneras, pudiendo en algún caso ser eficientes contra la enfermedad (Aguzzi y Sigurdson, 2004). Existe una serie de puntos críticos en la generación de anticuerpos frente

a la **PrPn**, entre ellos la tolerancia que presentan los animales frente a la **PrP** como inmunógeno, al tratarse de un antígeno propio (Aucouturier y Camaud, 2002; Aucouturier *et al.*, 2000; Berg, 1994; Heppner y Aguzzi, 2004; Porter *et al.*, 1973; Williamson *et al.*, 1996). Por otro lado, dado que la **PrPn** se expresa en muchos tipos celulares (Cashman *et al.*, 1990; Manson *et al.*, 1992), podría ser que la generación de anticuerpos frente a la **PrPn** desencadene una enfermedad autoinmune. Finalmente, parece complicado que los anticuerpos específicos frente a **PrPn** sean capaces de atravesar la barrera hematoencefálica en concentraciones terapéuticas de manera que pueda hacer su efecto terapéutico en el sistema nervioso central. No obstante, en los últimos años, diversos autores han descrito los efectos beneficiosos de la inmunización activa en ratones con proteína de prión. Sigurdsson y colaboradores han descrito un incremento de un 10% en el tiempo de incubación de la enfermedad en ratones inmunizados con proteína recombinante murina (residuos 23-230). Este incremento se observa únicamente cuando la inmunización se realiza dentro de las 14 semanas anteriores al desafío con scrapie adaptado al ratón. Ha sido descrita también una correlación paralela entre el título de anticuerpos y el incremento en el tiempo de incubación, mientras que no se observaron diferencias en la histopatología y en los niveles de **PrPsc** entre los animales tratados y los controles en las fases terminales de la enfermedad (Sigurdsson *et al.*, 2002).

La inmunización activa con el péptido de prión que comprende los residuos 105-125 de la **PrP** murina incrementa el tiempo de incubación en ratones **PrP** infectados oralmente con scrapie, mientras que esta misma inmunización con el polipéptido que comprende los residuos 90-230 no tiene ningún efecto de retraso en la enfermedad. Los anticuerpos generados tras la inmunización con el fragmento 90-230 reconocen un epitopo de la región 159-188 de la proteína priónica. Los autores proponen que mientras que estos anticuerpos resultan ineficaces frente a la enfermedad, los anticuerpos que reconocen las regiones 105-125 y/o 144-152 de la proteína priónica son capaces de retrasar la eficazmente (Schwarz *et al.*, 2003).

Rosset y colaboradores describieron en el año 2004 la inducción de no solo una respuesta humoral, sino también de una respuesta ce-

lular en ratones C57BL/J601aHsd mediante la utilización de péptidos de prión junto con el inmunoadyuvante CpG. En este estudio fueron utilizados tres péptidos diferentes (P98-127; P143-172 y P158-187) mezclados con CpG-1826.

Así, demostraron la inducción de LT secretoras de IFN- γ e IL-4 y la producción de anticuerpos en función del péptido utilizado. De este modo se hizo patente la capacidad de inducir una respuesta inmunológica tanto humoral como celular con la proteína del prión, utilizando un protocolo de vacunación que rompió la tolerancia frente al prión (Rosset *et al.*, 2004).

Profilaxis y tratamiento

Los **Prsc** se propagan transmitiendo proteínas mal plegadas. Cuando un prión se introduce en el cuerpo, induce a los **Prn** a cambiar a la conformación anómala. El **Prsc** actúa como una plantilla para dirigir el mal plegado. Los **Prsc** nuevos anómalos formados pueden entonces convertir a otros **Prn** a conformaciones anómalas. Se genera una reacción en cadena que produce grandes cantidades de **Prsc**. La propagación de **Prsc** requiere la presencia de **Prn**. Los animales que no expresan priones normales no contraen la enfermedad ni la transmiten. Todos los priones anómalos conocidos inducen un pliegue amiloide, que causa que la proteína normal polimerice en un agregado de láminas β muy apretadas. Estos agregados amiloides son fibrillas que tienen la capacidad de crecer por sus extremos y replicarse cuando la rotura hace que dos extremos se conviertan en cuatro. El período de incubación está determinado por la tasa de crecimiento exponencial de la replicación del prión. Una infección por prión permanece latente durante años. Sin embargo, cuando aparece un síntoma, la muerte tiene lugar en pocos meses. Esta nueva estructura alterada del prión normal es estable y comienza a acumularse, provocando un daño a gran escala en el tejido, y la muerte celular. El prión plegado de manera anómala es resistente a la desnaturalización por agentes físicos y químicos, lo que hace enormemente difícil su destrucción. Hay un gran número de priones diferentes, que tienen estructuras ligeramente distintas. Durante el proceso de réplica, los priones están sujetos a mutaciones seguidas por selección natural de otras formas de replicación. La tembladera de las ovejas es

un problema en gran parte del mundo y es la forma más extendida de encefalitis espongiiforme transmisible (EETs) en Europa. Por ello, el control y la erradicación de las EETs en pequeños rumiantes es una de las mayores prioridades de la Unión Europea. Aunque las proteínas priónicas plegadas de modo anómalo son características de las EETs, es posible que no sean el agente infeccioso inicial. La idea se basa en cómo los priones son absorbidos por el intestino ovino. Hay investigadores que inocularon intestinos de oveja con extractos de cerebro que contenían Prsc, que se creía que eran la causa de la EET. Informaron que los priones anómalos inoculados fueron detectados en poco tiempo (3,5 horas) en la pared intestinal, y no en lugares en los que las proteínas priónicas generadas por la enfermedad se agregaban. Las proteínas priónicas normales que se convierten en anómalas se acumulan tras un mes desde la inoculación y aparecen en diferentes lugares en los que los priones anómalos inoculados fueron absorbidos. Es más, los experimentos sugieren que en los animales normales todos los priones ingeridos se digirieron antes de que pudieran ser absorbidos en el intestino. Ello sugiere que los priones no causan la enfermedad pasando por la pared intestinal. Este descubrimiento no excluye la posibilidad de que los priones puedan también causar la enfermedad si se absorbe una cantidad suficiente, pero es posible que los priones sean capaces de infectar directamente las terminaciones nerviosas mediante algún mecanismo desconocido.

Esterilización de priones

Los priones son obviamente diferentes de otros agentes infecciosos que lo son por su capacidad de provocar cambios conformacionales en los priones normales. Por tanto, la esterilización de priones requiere la desnaturalización de las proteínas a un estado en el que los priones no puedan inducir conformaciones anómalas de priones normales. Los priones son resistentes a las proteasas, al calor, a la radiación y a la formalina. Su destrucción requiere la hidrólisis o la reducción o la destrucción de la estructura terciaria. Hay que tener en cuenta que los priones parcialmente desnaturalizados pueden ser renaturalizados a partículas infecciosas bajo determinadas condiciones. Los priones pueden ser desactivados en un autoclave

ve a presión a temperatura de 132° C a 21 psi durante 90 minutos. Si el material infectado de prión se encuentra en una solución de hidróxido de sodio, puede tratarse en autoclave a 121° C a 21 psi durante una hora. También puede usarse un desinfectante común en una solución al 1% y dejarlo en remojo durante 10 horas o usar una solución al 10% durante una hora. Sin embargo, las carnes de diverso origen, la leche, los embutidos de dudosa preparación, en fin, todos aquellos alimentos que no cumplen con las normativas de los entes de regulación y control, así como las transfusiones de sangre y todo el instrumental quirúrgico, y todo tejido humano o animal, no deben ser suministrados sin haber sido previamente esterilizados según las normas establecidas. La vacunación con ADN ha sido ensayada como estrategia contra las enfermedades causadas por priones. Así, el caso más espectacular se refiere a la protección total conseguida en ratones transgénicos bovinos tras la inmunización con una vacuna de ADN expresando la proteína bovina y una posterior infección oral con proteína infecciosa. A pesar de lo prometedor de los resultados, se desconocen absolutamente los mecanismos de protección desencadenados por la vacuna, ya que no pudo detectarse ni respuesta humoral ni celular como consecuencia de la vacunación (Muller *et al.*, 2005; Calabrese A, Alonso A.,1975).

Bibliografía

- Abbott, A. (2004): Doctors seek lost data on Alzheimer's vaccine. *Nature*, 430, 715.
- Adorini, L., Moreno, J, Fuchs, S. (1991): Exogenous peptides compete for the presentation of endogenous antigens to major histocompatibility complex class II-restricted T cells. *J Exp Med*, 174, 945-948.
- Aguzzi, A., Sigurdson, C.J.: (2004) Antiprion immunotherapy; to suppress or to stimulate? *Nat Rev Immunol*, 4, 725-736.
- Alper, T., Cramp, W.A., Haig, D.A.: (1967): Does the agent of scrapie replicate without nucleic acid?, *Nature*, 214, 764-766.
- Alper, T., Haig, D.A., Clarke, M.C.: (1966): The exceptionally small size of the scrapie agent. *Biochem Biophys Res Commun*, 22, 278-284.
- Allen, L.B., Cochran, K.W.: (1977): Acceleration of scrapie in mice by target-organ treatment with interferon inducers. *Ann. N. Y. Acad. Sci*, 284, 676-680.

- Amyx, H., Salazar, A.M., Gajdusek, C. D.: (1984): Chemotherapeutic trials in experimental slow virus diseases. *Neurology*, 34.
- An, L.L., Rodriguez, F., Harkins, S.: (2000): Quantitative and qualitative analyses of the immune responses induced by a multivalent minigene DNA vaccine. *Vaccine*, 18, 2132-2141.
- An, L.L., Sette, A.: (1999): The multivalent minigene approach to vaccine development. *Expert Opin Investig Drugs*, 8, 1351-1357.
- Anderson, R.M., Donnelly, C.A.: (1996): Transmission dynamics and epidemiology of BSE in British cattle. *Nature*, 382, 779-788.
- Anton, L.C., Schubert, U., Yewdell, J.W.: (1999): Intracellular localization of proteasomal degradation of a viral antigen. *J Cell Biol*, 146, 113-124.
- Anton, L.C., Yewdell, J.W., Bennink, J.R.: (1997): MHC class I-associated peptides produced from endogenous gene products with vastly different efficiencies. *J Immunol*, 158, 2535-2542.
- Antony, P.A., Piccirillo, C.A.: (2005): CD8+ T cell immunity against a tumor/selfantigen is augmented by CD4+ T helper cells and hindered by naturally occurring T regulatory cells. *J Immunol*, 174, 2591-2601.
- Aucouturier, P. and Camaud, C.: (2002): The immune system and prion diseases: a relationship of complicity and blindness. *J Leukoc Biol*, 72, 1075-1083.
- Aucouturier, P., Carp, R.I., Wisniewski, T.: (2000): Prion diseases and the immune system. *Clin Immunol*, 96, 79-85.
- Aucouturier, P., Geissmann, P., Damotte, D.: (2001): Infected splenic dendritic cells are sufficient for prion transmission to the CNS in mouse scrapie. *J Clin Invest*, 108, 703-708.
- Badovinac, V.P., Harty, J.T.: (2002): CD8(+) T-cell homeostasis after infection: setting the 'curve'. *Microbes Infect*, 4, 441-447.
- Bainbridge, J., Walker, K.B.: (2005): The normal cellular form of prion protein modulates T cell responses. *Immunol Lett*, 96, 147-150.
- Baker, C.A., Lu, Z.Y., Manuelidis, L.: (2004): Early induction of interferon responsive mRNAs in Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurovirol*, 10, 29-40.
- Baldauf, E., Beekes, M., Diringer, H.: (1997): Evidence for an alternative direct route of access for the scrapie agent to the brain bypassing the spinal cord. *J Gen Virol*, 78 (F t 5), 1187-1197.
- Barry, M., Bleackley, R.C.: (2002): Cytotoxic T lymphocytes: all roads lead to death. *Nat Rev Immunol*, 2, 401-409.
- Barry, M.A., Howell, D.P., Singh, R.A. :(2004): Expression library immunization to discover and improve vaccine antigens. *Immunol Rev*, 199, 68-83.
- Bate, C., Reid, S., Williams, A.: (2004): Phospholipase A2 inhibitors or platelet activating factor antagonists prevent prion replication. *J Biol Chem*, 279, 36405-36411
- Beekes, M., Baldauf, E.: (1996): Sequential appearance and accumulation of pathognomonic markers in the central nervous system of hamsters orally infected with scrapie. *Virol*, 77 (Ft 8), 1925-1934.
- Beekes, M., McBride, P.A.: (2000): Early accumulation of pathological PrP in the enteric nervous system and gut-associated lymphoid tissue of hamsters orally infected with scrapie. *Neurosci Lett*, 278, 181-184.
- Beekes, M., McBride, P.A., Baldauf, E.: (1998): Cerebral targeting indicates vagal spread of infection in hamsters fed with scrapie. *J Gen Virol*, 79 (Ft 3), 601-607.
- Bendheim, P.E., Barry, R.A., Prusiner, S.B.: (1984): Antibodies to a scrapie prion protein. *Nature*, 310, 418-421.
- Berg, L J.: (1994): Insights into the role of the immune system in prion diseases. *Proc Natl Acad Sci, U S A*, 91, 429-432.
- Beringue, V., Demoy, M.: (2000): Role of spleen macrophages in the clearance of scrapie agent early in pathogenesis. *J Pathol*, 190, 495-502.
- Beringue, V., Mallinson, G.: (2003): Regional heterogeneity of cellular prion protein isoforms in the mouse brain. *Brain*, 126, 2065-2073.
- Beringue, V., Vilette, D.: (2004): PrPSc binding antibodies are potent inhibitors of prion replication in cell lines. *J Biol Chem*, 279, 39671-39676.
- Bemey, C., Herren, S.: (1999): A member of the dendritic cell family that enters B cell follicles and stimulates primary antibody responses identified by a mannose receptor fusion protein. *J Exp Med*, 190, 851-860.
- Blanco, E., Garcia-Briones, M., Sanz-Parra, A.: (2001): Identification of T-cell epitopes in nonstructural proteins of foot-and-mouth disease virus. *J Virol*, 75, 3164-3174.
- Blanquet-Grossard, F.: (2005): Complement protein C1q recognizes a conformationally modified form of the prion protein. *Biochemistry*, 44, 4349-4356.
- Bolton, D.C., McKinley, M. P., Prusiner, S.B.: (1982): Identification of a protein that purifies with the scrapie prion. *Science*, 218, 1309-1311.
- Bonifacino, J.S., Weissman, A.M.: (1998): Ubiquitin and the control of protein fate in the secretory and endocytic pathways. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 14, 19-57.
- Bonifaz, L.C., Arzate, S.: (1999): Endogenous and exogenous forms of the same antigen are processed from different pools to bind MHC class II molecules in endocytic compartments. *Eur J Immunol*, 29, 119-131.

- Bonini, C., Lee, S.P.: (2001): Targeting antigen in mature dendritic cells for simultaneous stimulation of CD4+ and CD8+ T cells. *J Immunol*, 166, 5250-5257.
- Borchelt, D R., Prusiner, S.B.: (1990): Scrapie and cellular prion proteins differ in their kinetics of synthesis and topology in cultured cells. *J Cell Biol* 110, 743-752.
- Borrego, B., Fernandez-Pacheco, P.: (2006): DNA vaccines expressing B and T cell epitopes can protect mice from FMDV infection in the absence of specific humoral responses. *Vaccine*, 24, 3889-3899.
- Botija, C.: (1970): Diagnosis of African swine fever by immunofluorescence. *Bull Of Int Epizoot*, 73, 1025-1044.
- Boyle, J.S., Brady, J.L., Lew, A.M.: (1998): Enhanced responses to a DNA vaccine encoding a fusion antigen that is directed to sites of immune induction. *Nature*, 392, 408-411.
- Brown, D.R., Besinger, A.: (1998): Prion protein expression and superoxide dismutase activity. *Biochem J*, 334 (Pt 2), 423-429.
- Brown, D.R., Herms, J.W. : (1997): The cellular prion protein binds copper in vivo. *Nature*, 390, 684-687.
- Brown, K.L., Bruce, M.E.: (1999): Scrapie replication in lymphoid tissues depends on prion protein-expressing follicular dendritic cells. *Nat Med*, 5, 1308-1312.
- Bruce, M.E., Will, R.G.: (1997): Transmissions to mice indicate that 'new variant' CJD is caused by the BSE agent. *Nature*, 389, 498-501.
- Brun, A., Castilla, J., Torres, J.M.: (2003): Involvement of the immunological system in the pathogenesis of transmissible spongiform encephalopathies. *Rev Neurol*, 37, 648-653.
- Brun, A., Castilla, J., Torres, J.M.: (2004): Proteinase K enhanced immunoreactivity of the prion protein-specific monoclonal antibody 2A11. *Neurosci Res*, 48, 75-83.
- Buch, T., Waisman, A.: (2006): Protection from autoimmunity by DNA vaccination against T-cell receptor. *Methods Mol Med*, 127, 269-280.
- Bueler, H., Aguzzi, A.: (1993): Mice devoid of PrP are resistant to scrapie. *Cell*, 73, 1339-1347.
- Bueler, H., Raeber, A.: (1994): High prion and PrPSc levels but delayed onset of disease in scrapie-inoculated mice heterozygous for a disrupted PrP gene. *Mol Med*, 1, 19-30.
- Prusiner, S.B., Millhauser, G.L.: (2003): Copper coordination in the full-length, recombinant prion protein. *Biochemistry*, 42, 6794-6803.
- Byrne, S.N., Halliday, G.M.: (2002): Dendritic cells: making progress with tumour regression? *Immunol Cell Biol*, 80, 520-530.
- Calin-Laurens, V., Forquet, F.: (1992): High efficiency of endogenous antigen presentation by MHC class II molecules. *Int Immunol*, 4, 1113-1121.
- Capellari, S., Cardone, F.: (2005): Creutzfeldt-Jakob disease associated with the R208H mutation in the prion protein gene. *Neurology*, 64, 905-907.
- Capellari, S., Parchi, P.: (2000): Effect of the E200K mutation on prion protein metabolism. Comparative study of a cell model and human brain. *Am J Pathol*, 157, 613-622.
- Carp, R.I.: (1982): Transmission of scrapie by oral route: effect of gingival scarification. *Lancet*, 1, 170-171.
- Carp, R.I., Callahan, S.M.: (1981): In vitro interaction of scrapie agent and mouse peritoneal macrophages. *Intervirology*, 16, 8-13.
- Carp, R.I., Callahan, S.M. : (1982): Effect of mouse peritoneal macrophages on scrapie infectivity during extended in vitro incubation. *Intervirology*, 17, 201-207.
- Cashman, N.R., Loertscher, R.: (1990) Cellular isoform of the scrapie agent protein participates in lymphocyte activation. *Cell*, 61, 185-192.
- Castilla, J., Diaz-San Segundo, F.: (2005): Vertical transmission of bovine spongiform encephalopathy prions evaluated in a transgenic mouse model. *J Virol*, 79, 8665-8668.
- Caughey, B.: (1995): Aggregates of scrapie-associated prion protein induce the cell-free conversion of protease sensitive prion protein to the protease-resistant state. *Chem Biol*, 2, 807-817.
- Caughey, B., Race, R.E.: (1992): Potent inhibition of scrapie-associated PrP accumulation by congo red. *J Neurochem*, 59, 768-771.
- Caughey, B., Raymond, G.J.: (1991): The scrapie-associated form of PrP is made from a cell surface precursor that is both protease- and phospholipase-sensitive. *J Biol Chem*, 266, 18217-18223.
- Caughey, B., Raymond, G.J.: (1993): Sulfated polyanion inhibition of scrapie associated PrP accumulation in cultured cells. *J Virol*, 67, 643-650.
- Caughey, B., Raymond, L.D.: (2003): Inhibition of protease-resistant prion protein accumulation in vitro by curcumin. *J Virol*, 77, 5499-5502.
- Ciemik, I.F., Berzofsky, J.A., Carbone, D.P.: (1996): Induction of cytotoxic T lymphocytes and antitumor immunity with DNA vaccines expressing single T cell epitopes. *J Immunol*, 156, 2369-2375.
- Clarke, M.C., Kimberlin, R.H.: (1984): Pathogenesis of mouse scrapie: distribution of agent in the pulp and stroma of infected spleens. *Vet Microbiol*, 9, 215-225.
- Cohen, F.E., Pan, K.M., Prusiner, S.B.: (1994): Structural clues to prion replication. *Science*, 264, 530-531.

- Cohen, F, Prusiner, S.B.: (1998): Pathologic conformations of prion proteins. *Annu Rev Biochem*, 67, 793-819.
- Cohen, J.: (2005): Can we selectively shut off immune responses? *Science*, 309, 97.
- Collen, T., Pullen, L.: (1989): T cell-dependent induction of antibody against foot-and-mouth disease virus in a mouse model. *J Gen Virol*, 70 (Pt 2), 395-403.
- Collinge, J.: (2001): Prion diseases of humans and animals: their causes and molecular basis. *Annu Rev Neurosci*, 24, 519-550.
- Collinge, J.: (1991): Genetic predisposition to iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet*, 337, 1441-1442.
- Collinge, J.: (1995): Transmission of fatal familial insomnia to laboratory animals. *Lancet*, 346, 569-570.
- Collinge, J.: (1994): Prion protein is necessary for normal synaptic function. *Nature*, 370, 295-297.
- Creutzfeldt, H.G.: (1920): Über eine eigenartige herdformige Erkrankung des Zentralnervensystems. Vorläufige Mitteilung. *Zeitschrift für die Gesamte Neurologie und Psychiatrie*, 57, 1-18.
- Cuille, J., Chelle, P.L.: (1936): La maladie dite tremblante du mouton est-elle inoculable? *C R Acad Sci*, 203, 1552-1554.
- Check, E.: (2002): Nerve inflammation halts trial for Alzheimer's drug. *Nature*, 415, 462.
- Chen, S.G., Gambetti, P.: (2002): A journey through the species barrier. *Neuron*, 34, 854-856.
- Chesebro, B.: (2002): Grand ideas floating freely. Conference on the new prion biology: basic science, diagnosis and therapy. *EMBO Rep*, 3, 1123-1126.
- Chesebro, B., Keith, J.M.: (1985): Identification of scrapie prion protein-specific mRNA in scrapie-infected and uninfected brain. *Nature*, 315, 331-333.
- Davis, B.S., Chang, G.J., Bunning, M.L.: (2001): West Nile virus recombinant DNA vaccine protects mouse and horse from virus challenge and expresses in vitro a noninfectious recombinant antigen that can be used in enzyme-linked immunosorbent assays. *J Virol*, 75, 4040-4047.
- Davis, H.L., Whalen, R.G.: (1995): DNA-based immunization. *Mol Cell Biol Hum Dis Ser*, 5, 368-387.
- De Marco, P.: (2003): DNA vaccines against HPV-16 E7-expressing tumour cells. *Anticancer Res*, 23, 1449-1454.
- Dealler, S.: (1997): The key must fit: macrophages transport prion infection to the central nervous system and may determine the sites of infection within it. *Med Hypotheses*, 49, 213-220.
- Defaweux, V.: (2005): Interfaces between dendritic cells, other immune cells, and nerve fibres in mouse Peyer's patches: potential sites for neuroinvasion in prion diseases. *Microsc Res Tech*, 66, 1-9.
- Del Val, M.: (1991): Protection against lethal cytomegalovirus infection by a recombinant vaccine containing a single nonameric T-cell epitope. *J Virol*, 65, 3641-3646.
- Deliyannis, G.: (2000): A fusion DNA vaccine that targets antigen-presenting cells increases protection from viral challenge. *Proc Natl Acad Sci USA*, 97, 6676-6680.
- Deng, X., Cai, M.: (2003): Mechanism of priming cytotoxic T cell response and strategy for enhancing DNA vaccine potency in DNA immunization. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi*, 20, 175-179.
- Denzer, K.: (2000): Exosome: from internal vesicle of the multivesicular body to intercellular signaling device. *J C Sci*, 113 Pt 19, 3365-3374.
- Dickinson, A.G.: (1976): Scrapie in sheep and goats. *Front Biol*, 44, 209-241.
- Djilali-Saiah, I.: (2002): DNA vaccination breaks tolerance for a neo-self antigen in liver: a transgenic murine model of autoimmune hepatitis. *J Immunol*, 169, 4889-4896.
- Doh-ura, K., Sakaki, Y.: (1989): Pro-leu change at position 102 of prion protein is the most common but not the sole mutation related to Gerstmann-Strausler syndrome. *Biochem Biophys Res Commun*, 163, 974-979.
- Donnelly, J.J., Liu, M.A., Ulmer, J.B.: (2000): Antigen presentation and DNA vaccines. *Am J Respir Crit Care Med*, 162, S190-193.
- Donofrio, G.: (2005): Paracrine inhibition of prion propagation by anti-PrP single-chain Fv miniantibodies. *J Virol*, 79, 8330-8338.
- Eklund, C., Hadlow, W.: (1967): Pathogenesis of scrapie virus infection in the mouse. *J Infect Dis*, 117, 15-22.
- Ellgaard, L.: (1999): Setting the standards: quality control in the secretory pathway. *Science*, 286, 1882-1888.
- Enari, M.: (2001): Scrapie prion protein accumulation by scrapie-infected neuroblastoma cells abrogated by exposure to a prion protein antibody. *Proc Natl Acad Sci USA*, 98, 9295-9299.
- Endo, T., Prusiner, S.B.: (1989): Diversity of oligosaccharide structures linked to asparagines of the scrapie prion protein. *Biochemistry*, 28, 8380-8388.
- Ertmer, A., Gilch, S.: (2004): The tyrosine kinase inhibitor STI571 induces cellular clearance of PrPSc in prion-infected cells. *J Biol Chem*, 279, 41918-41927.
- Février, B.: (2004) Cells release prions in association with exosomes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 101, 9683-9688.

- Field, E.J., Joyce, G.: (1969): Failure of interferon to modify scrapie in the mouse. *J Gen Virol*, 5, 149-150.
- Fischer, M.: (1996) Prion protein (PrP) with amino-proximal deletions restoring susceptibility of PrP knockout mice to scrapie. *Embo J*, 15, 1255-1264.
- Foster, J.D.: (2001) Distribution of the prion protein in sheep terminally affected with BSE following experimental oral transmission. *J Gen Virol*, 82, 2319-2326.
- Foti, M.: (2006): Dendritic cells in pathogen recognition and induction of immune responses: a functional genomics approach. *J Leukoc Biol*, 79, 913-916.
- Fraser, H.: (1970): Pathogenesis of scrapie in the mouse: the role of the spleen. *Nature*, 226, 462-463.
- Fraser, H.: (1987) Ionising radiation has no influence on scrapie incubation period in mice. *Vet Microbiol*, 13, 211-223.
- Frauenfelder, H.: (1991) The energy landscapes and motions of proteins. *Science*, 254, 1598-1603.
- Fujii, S., Senju, S.: (1998) The CLIP-substituted invariant chain efficiently targets an antigenic peptide to HLA class II pathway in L cells. *Hum Immunol*, 59, 607-614.
- Fuller, D.H.: (2006): Preclinical and clinical progress of particle-mediated DNA vaccines for infectious diseases. *Methods*, 40, 86-97.
- Gabizon, R., Prusiner, S.B.: (1988): Immunoaffinity purification and neutralization of scrapie prion infectivity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 85, 6617-6621.
- Gabizon, R., Prusiner, S.B.: (1990): Prion liposomes. *Biochem J*, 266, 1-14.
- Gajdusek, D.C.: (1957): Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea; the endemic occurrence of kuru in the native population. *N Engl J Med*, 257, 974-978.
- Galloway, D.R., Baillie, L.: (2004): DNA vaccines against anthrax. *Expert Opin Biol Ther*, 4, 1661-1667.
- Ganges, L.: (2005): A DNA vaccine expressing the E2 protein of classical swine fever virus elicits T cell responses that can prime for rapid antibody production and confer total protection upon viral challenge. *Vaccine*, 23, 3741-3752.
- Gerstmann, J.: (1928): Über ein noch nicht beschriebenes Reflex phänomen bei einer Erkrankung des Zerebellaren Systems. *Wien Medizin Wochenschr*, 78, 906-908.
- Gerstmann, J., Straussler, E.: (1936): Über eine eigenartige hereditär familiäre Erkrankung des Zentralnervensystems. Zugleich ein Beitrag zur Frage des vorzeitigen lokalen Alters. *Z Neurol*, 154, 736-762.
- Gilch, S.: (2003): Polyclonal anti-PrP auto-antibodies induced with dimeric PrP interfere efficiently with PrPSc propagation in prion infected cells. *J Biol Chem*, 278, 18524-18531.
- Glatzel, M., Aguzzi, A.: (2003): Extraneural pathologic prion protein in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med*, 349, 1812-1820.
- Goldfarb, E.G., Rubenstein, R.: (1991a): Creutzfeldt-Jacob disease associated with the PRNP codon 200Lys mutation: an analysis of 45 families. *Eur J Epidemiol*, 7, 477-486.
- Goldfarb, L.G., Gajdusek, D.C.: (1991b): New mutation in scrapie amyloid precursor gene (at codon 178) in Finnish Creutzfeldt-Jakob kindred. *Lancet*, 337, 425.
- Goldfarb, L.G., Pendelbury, W.W.: (1992): Fatal familial insomnia and familial Creutzfeldt-Jakob disease: disease phenotype determined by a DNA polymorphism. *Science*, 258, 806-808.
- Goldgab, E.G., Feinstone, S.M.: (1989): Mutations in familial Creutzfeldt-Jakob disease and Gerstmann-Straussler-Scheinker's syndrome. *Exp Neurol*, 106, 204-206.
- Goldmarm, W.: (1994): PrP genotype and agent effects in scrapie: change in allelic interaction with different isolates of agent in sheep, a natural host of scrapie. *J Gen Virol*, 75 (Pt 5), 989-995.
- Goni, F., Rubenstein, R., Wisniewski, T.: (2005): Mucosal vaccination delays or prevents prion infection via an oral route. *Neuroscience*, 133, 413-421.
- Gould, S.J., Booth, A.M.: (2003): The Trojan exosome hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 100, 10592-10597.
- Grégoire, S., Aucouturier, P.: (2004): Identification of two immunogenic domains of the prion protein-PrPn which activate class II-restricted T cells and elicit antibody responses against the native molecule. *J Leukoc Biol*, 76, 125-134.
- Gresser, L., Maury, C.: (1983): Failure to modify scrapie in mice by administration of interferon or anti-interferon globulin. *J Gen Virol*, 64 (Pt 6), 1387-1389.
- Gresser, I.: (1968): An attempt to modify scrapie in mice by the administration of interferon. *J Gen Virol*, 3, 295-297.
- Griffith, J.S.: (1967): Self-replication and scrapie. *Nature*, 215, 1043-1044.
- Haberman, A.M.: (2003): Reassessing the function of immunocomplex retention by follicular dendritic cells. *Nat Rev Immunol*, 3, 757-764.
- Hadlow, W.J.: (1987): Temporal distribution of transmissible mink encephalopathy virus in mink inoculated subcutaneously. *J Virol*, 61, 3235-3240.
- Haik, S., Hauw, J.J.: (2003): The sympathetic nervous system is involved in variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Nat Med*, 9, 1121-1123.
- Hammerberg, C.: (1986): Characterization of monoclonal antibodies directed against swine leukocytes. *Vet Immunol Immunopathol*, 11, 107-121.

- Haraguchi, T.: (1989): Asparagine-linked glycosylation of the scrapie and cellular prion proteins. *Arch Biochem Biophys*, 274, 1-13.
- Harris, D.A. :(1999a): Cell biological studies of the prion protein. *Curr Issues Mol Biol*, 1, 65-75.
- Harris, D.A.: (1999b): Cellular biology of prion diseases. *Clin Microbiol Rev*, 12, 429-444.
- Hartl, A., Thalhamer, J.: (2003): Strategies for the development of safe and effective DNA vaccines for allergy treatment. *Arb Paul Ehrlich Inst Bundesamt Sera Impfstoffe Frankf A M*, 279-298; discussion 299.
- Heggebo, R.: (2003): Disease-associated PrP in the enteric nervous system of scrapie-affected Suffolk sheep. *J Gen Virol*, 84, 1327-1338.
- Heikenwalder, M., Aguzzi, A.: (2004): Lymphoid follicle destruction and immunosuppression after repeated CpG oligodeoxynucleotide administration. *Nat Med*, 10, 187-192.
- Heppner, F., Aguzzi, A.:(2004): Recent developments in prion immunotherapy. *Curr Opin Immunol*, 16, 594-598.
- Heppner, F.L., Aguzzi, A.: (2001a): Transepithelial prion transport by M cells. *Nat Med*, 7, 976-977
- Heppner, F.L., Aguzzi, A.: (2001b): Prevention of scrapie pathogenesis by transgenic expression of anti-prion protein antibodies. *Science*, 294, 178-182.
- Herms, J.:(1999): Evidence of presynaptic location and function of the prion protein *J Neurosci*, 19, 8866-75.
- Hilton, D.A.: (2006): Pathogenesis and prevalence of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *J Pathol*, 208, 134-141.
- Hilton, D.A.: (1998): Prion immunoreactivity in appendix before clinical onset of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet*, 352, 703-704.
- Hill, A.F.: (2000): Species-barrier-independent prion replication in apparently resistant species. *Proc Natl Acad Sci USA*, 91, 10248-10253.
- Hosoi, J.: (1993): Regulation of Langerhans cell function by nerves containing calcitonin gene-related peptide. *Nature*, 363, 159-163.
- Hsiao, K., Prusiner, S.B.: (1989): Linkage of a prion protein missense variant to Gerstmann-Straussler syndrome. *Nature*, 338, 342-345.
- Hsiao, K.K., Prusiner, S.B.: (1990): Spontaneous neurodegeneration in transgenic mice with mutant prion protein. *Science*, 250, 1587-1590.
- Huang, F.P.: (2002): Migrating intestinal dendritic cells transport PrP(Sc) from the gut. *J Gen Virol*, 83, 267-271.
- Huang, Z., Prusiner, S.B.: (1996): Scrapie prions: a three-dimensional model of an infectious fragment. *Fold Des*, 1, 13-19.
- Hung, C.F.: (2003): Improving DNA vaccine potency via modification of professional antigen presenting cells. *Curr Opin Mol Ther*, 5, 20-24.
- Hurtley, S.M.: (1989): Protein oligomerization in the endoplasmic reticulum. *Annu Rev Cell Biol*, 5, 277-307.
- Hutter, G.: (2003): No superoxide dismutase activity of cellular prion protein in vivo. *Biol Chem*, 384, 1279-85.
- Khalili-Shirazi, A.: (2005): Protein conformantly influences immune responses to prion protein. *J Immunol*, 174,3256-3263.
- Imazeki, N.: (1992): Is the follicular dendritic cell a primarily stationary cell? *Immunology*, 76, 508-510.
- Ingram, D.K. :(2001): Vaccine development for Alzheimer's disease: a shot of good news. *Trends Neurosci*, 24, 305-307.
- Inoue, H.: (1990): High efficiency transformation of Escherichia coli with plasmids. *Gene*, 96, 23-28.
- Ivanova, L.: (2001): Mutant prion proteins are partially retained in the endoplasmic reticulum. *J Biol Chem*, 276, 42409-42421.
- Jakob, A.: (1921a): Übereigenartige Erkrankungen des Zentralnervensystems mit bemerkenswerten anatomischen Befunden (spastische Pseudosklerose-Encephalomyelopathie mit disseminierten Degenerationsherden). Vorläufige Mitteilung. *Deut Z Nervenheilk*, 70, 132-146.
- Jakob, A.: (1921b): Über eigenartige Erkrankungen des Zentralnervensystems mit bemerkenswerten anatomischen Befunden (spastische Pseudosklerose-Encephalomyelopathie mit disseminierten Degenerationsherden). *Zeitschrift für die Gesamte Neurologie und Psychiatrie*, 64, 147-228.
- Jakob, A.: (1921c): Über eine der multiplen Sklerose klinisch nahestehende Erkrankung des Zentralnervensystems (spastische Pseudosklerose) mit bemerkenswerten anatomischen Befunden. Mitteilung eines vierten Falles. *Med Klin*, 13, 372-376.
- Janus, C.: (2000): Transgenic mouse models of Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta*, 1502, 63-75.
- Jeffrey, M.: (2002): Occurrence and distribution of infection-specific PrP in tissues of clinical scrapie cases and cull sheep from scrapie-affected farms in Shetland. *J Comp Pathol*, 127, 264-273.
- Jeffrey, M.: (1995): Pathology of the transmissible spongiform encephalopathies with special emphasis on ultrastructure. *Micron*, 26, 277-298.

- Jeffrey, M.: (1998): Determination of the frequency and distribution of vascular and parenchymal amyloid with polyclonal and N-terminal-specific PrP antibodies in scrapie-affected sheep and mice. *Vet Rec*, 142, 534-537.
- Jeffrey, M.: (2000): Sites of prion protein accumulation in scrapie-infected mouse spleen revealed by immuno-electron microscopy. *J Pathol*, 191, 323-332.
- Ji, H., Wang, T.L.: (1999): Targeting human papillomavirus type 16 E7 to the endosomal/lysosomal compartment enhances the antitumor immunity of DNA vaccines against murine human papillomavirus type 16 E7-expressing tumors. *Hum Gene Ther*, 10, 2727-2740.
- Jiao, J.G.: (2006): A plasmid DNA vaccine encoding the extracellular domain of porcine endoglin induces anti-tumour immune response against self-endoglin-related angiogenesis in two liver cancer models. *Dig Liver Dis*, 38, 578-587.
- Jin, T., Gu, Y.: (2000): The chaperone protein BiP binds to a mutant prion protein and mediates its degradation by the proteasome. *J Biol Chem*, 275, 38699-38704.
- Jobling, M.F.: (2001): Copper and zinc binding modulates the aggregation and neurotoxic properties of the prion peptide PrP 106-126. *Biochemistry*, 40, 8073-8084.
- Kaneider, N.C.: (2005): Neurokinin-1 receptor interacts with PrP (106-126)-induced dendritic cell migration and maturation. *J Neuroimmunol*, 158, 153-158.
- Kaneider, N.C.: (2003): Sphingosine kinase-dependent migration of immature dendritic cells in response to neurotoxic prion protein fragment. *J Virol*, 11, 5535-5539.
- Kapasi, Z.F.: (1993): Induction of functional follicular dendritic cell development in severe combined immunodeficiency mice. Influence of B and T cells. *J Immunol*, 150, 2648-2658.
- Kascsak, R.J.: (1987): Mouse polyclonal and monoclonal antibody to scrapie-associated fibril proteins. *J Virol*, 61, 3688-3693.
- Kimberlin, R.H.: (1987): Temporary and permanent modifications to a single strain of mouse scrapie on transmission to rats and hamsters. *J Virol*, 68 (Pt 7), 1875-1881.
- Kimberlin, R.H.: (1979): Pathogenesis of mouse scrapie: dynamics of agent replication in spleen, spinal cord and brain. *J Comp Pathol*, 89, 551-562.
- Kimberlin, R.H.: (1989): The genomic identity of different strains of mouse scrapie is expressed in hamsters and preserved on reisolation in mice. *J Gen Virol*, 70 (Pt 8), 2017-2025.
- Kitamoto, T.: (1991): Abnormal isoform of prion protein accumulates in follicular dendritic cells in mice with Creutzfeldt-Jakob disease. *J Virol*, 65, 6292-6295.
- Klavinskis, L.S.: (1990): Vaccination and protection from a lethal viral infection: identification, incorporation, and use of a cytotoxic T lymphocyte glycoprotein epitope. *Virology*, 178, 393-400.
- Klein, M.A., Aguzzi, A.: (1997): A crucial role for B cells in neuroinvasive scrapie. *Nature*, 390, 687-690.
- Klein, M.A., Aguzzi, A.: (2001): Complement facilitates early prion pathogenesis. *Nat Med*, 1, 488-492.
- Kooyman, D.L.: (1998): Glycosyl phosphatidylinositol anchor. *Exp Nephrol*, 6, 148-151.
- Korth, C.: (1997): Prion (PrP^{Sc})-specific epitope defined by a monoclonal antibody. *Nature*, 390, 74-77.
- Kosco-Vilbois, M.: (2003): Are follicular dendritic cells really good for nothing? *Nat Rev Immunol*, 3, 764-769.
- Krasemann, S.: (1996): Generation of monoclonal antibodies against human prion proteins in PrPO/Omice. *Mol Med*, 2, 725-734.
- Lasmezas, C.I.: (2003): Putative functions of PrP(C). *Br Med Bull*, 66, 61-70.
- Lasmezas, C.I.: (1997): Transmission of the BSE agent to mice in the absence of detectable abnormal prion protein. *Science*, 275, 402-405.
- Leachman, S.A.: (2002): Ubiquitin-fused and/or multiple early genes from cotton tail rabbit papillomavirus as DNA vaccines. *J Virol*, 76, 7616-7624.
- Lee, H.S., Gajdusek, D.C.: (2001): Increased susceptibility to Kuru of carriers of the PRNP 129 methionine/methionine genotype. *J Infect Dis*, 183, 192-196.
- Legname, G., Prusiner, S.B.: (2004): Synthetic mammalian prions. *Science*, 305, 673-676.
- Lehmann, S.: (2002): Metal ions and prion diseases. *Curr Opin Chem Biol*, 6, 187-192.
- Leifert, J.A.: (2004): Targeting plasmid-encoded proteins to the antigen presentation pathways. *Immunol Rev*, 199, 40-53.
- Leitner, W.W.: (2003): Alphavirus-based DNA vaccine breaks immunological tolerance by activating innate antiviral pathways. *Nat Med*, 9, 33-39.
- Lemaire-Vieille, C.: (2000): Epithelial and endothelial expression of the green fluorescent protein reporter gene under the control of bovine prion protein (PrP) gene regulatory sequences in transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 97, 5422-5427.
- Li, R., Liu, D.: (2001): The expression and potential function of cellular prion protein in human lymphocytes. *Cell Immunol*, 207, 49-58.

- Liberski, P.P. Gajdusek, D.C.: (1998): A case of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with a Gerstmann-Straussler-Scheinker phenotype but no alterations in the PRNP gene. *Acta Neuropathol (Berl)*, 96, 425-430.
- Lin, K.Y.: (1996): Treatment of established tumors with a novel vaccine that enhances major histocompatibility class II presentation of tumor antigen. *Cancer Res*, 56, 21-26.
- Lipford, G.B.: (1998): Bacterial DNA as immune cell activator. *Trends Microbiol*, 6, 496-500.
- Lode, H.N.: (2004): DNA minigene vaccination for adjuvant neuroblastoma therapy. *Ann N Y Acad Sci*, 1028, 113-121.
- Lugaresi, E.: (1986): Familial insomnia with a malignant course: a new thalamic disease. *Rev Neurol (Paris)*, 142, 791-792.
- Luhr, K.M.: (2004): Scrapie protein degradation by cysteine proteases in CD11c+ dendritic cells and GT1-1 neuronal cells. *J Virol*, 78, 4776-4782.
- Luhr, K.M.: (2002): Processing and degradation of exogenous prion protein by CD11c(+) myeloid dendritic cells in vitro. *J Virol*, 76, 12259-12264.
- Mabbott, N.A.: (2001): Temporary depletion of complement component C3 or genetic deficiency of C1q significantly delays onset of scrapie. *Nat Med*, 1, 485-487.
- Mabbott, N.A.: (2000a): Temporary inactivation of follicular dendritic cells delays neuroinvasion of scrapie. *Nat Med*, 6, 719-720.
- Mabbott, N.A.: (2006): Prions and their lethal journey to the brain. *Nat Rev Microbiol*, 4, 201-211.
- Mabbott, N.A.: (2002): Temporary blockade of the tumor necrosis factor receptor signaling pathway impedes the spread of scrapie to the brain. *J Virol*, 76, 5131-5139.
- Mabbott, N.A.: (2000b): Tumor necrosis factor alpha-deficient, but not interleukin-6-deficient, mice resist peripheral infection with scrapie. *J Virol*, 74, 3338-3344.
- Mabbott, N.A.: (2003): Follicular dendritic cell de-differentiation by treatment with an inhibitor of the lymphotoxin pathway dramatically reduces scrapie susceptibility. *J Virol*, 11, 6845-6854.
- Ponti, W., Poli, G.: (2005): Decrease in pathology and progression of scrapie after immunisation with synthetic prion protein peptides in hamsters. *Vaccine*, 23, 2862-2868.
- Maignien, T.: (1999): Pathogenesis of the oral route of infection of mice with scrapie and bovine spongiform encephalopathy agents. *Virology*, 80 (Pt 11), 3035-3042.
- Maignien, T.: (2005): Role of gut macrophages in mice orally contaminated with scrapie or BSE. *Int J Pharm*, 298, 293-304.
- Malcherek, G.: (1998): MHC class II-associated invariant chain peptide replacement by T cell epitopes: engineered invariant chain as a vehicle for directed and enhanced MHC class II antigen processing and presentation. *Eur J Immunol*, 28, 1524-1533.
- Mallucci, G.: (2003): Depleting neuronal PrP in prion infection prevents disease and reverses spongiosis. *Science*, 302, 871-874.
- Mandel, T.E.: (1980): The follicular dendritic cell: long term antigen retention during immunity. *Immunol Rev*, 53, 29-59.
- Manson, J.: (1992): The prion protein gene: a role in mouse embryogenesis? *Development*, 115, 117-122.
- Manson, J.C.: (1994): Mice carrying a null mutation in PrP that abolishes mRNA production are developmentally normal. *Mol Neurobiol*, 8, 121-127.
- Masel, J.: (2001): The measured level of prion infectivity varies in a predictable way according to the aggregation state of the infectious agent. *Biochim Biophys Acta*, 1535, 164-173.
- Masel, J.: (1999): Quantifying the kinetic parameters of prion replication. *Biophys Chem*, 11, 139-152.
- Mastrianni, J.A., Prusiner, S.B.: (1995): Prion disease (PrP-A117V) presenting with ataxia instead of dementia. *Neurology*, 45, 2042-2050.
- Mattei, V.: (2004): Prion protein is a component of the multimolecular signaling complex involved in T cell activation. *FEBS Lett*, 560, 14-18.
- Maxam, A.M.: (1977): A new method for sequencing DNA. *Proc Natl Acad Sci USA*, 74, 560-564.
- McBride, P.A.: (1999): Pathological PrP is abundant in sympathetic and sensory ganglia of hamsters fed with scrapie. *Neurosci Lett*, 265, 135-138.
- McBride, P.A.: (1992): PrP protein is associated with follicular dendritic cells of spleens and lymph nodes in uninfected and scrapie-infected mice. *J Pathol*, 168, 413-418.
- McBride, P.A.: (2001): Early spread of scrapie from the gastrointestinal tract to the central nervous system involves autonomic fibers of the splanchnic and vagus nerves. *J Virol*, 75, 9320-9327.
- McBride, S.M.: (2005): Prion protein: a pattern recognition receptor for viral components and uric acid responsible for the induction of innate and adaptive immunity. *Med Hypotheses*, 65, 570-577.
- Mead, S.: (2003): Balancing selection at the prion protein gene consistent with prehistoric kurulike epidemics. *Science*, 300, 640-643.
- Medawar, P.B.: (1953): Biological problems of skin surgery. *J Int Chir*, 13, 385-391;
- Medori, R.: (1992): Fatal familial insomnia, a prion disease with a mutation at codon 178 of the prion protein gene. *N Engl J Med*, 326, 444-449.

- Meier, P., Aguzzi, A.: (2003): Soluble dimeric prion protein binds PrP(Sc) in vivo and antagonizes prion disease. *Cell*, 113, 49-60.
- Meyer-Luehmann, M.: (2006): Exogenous induction of cerebral beta-amyloidogenesis is governed by agent and host. *Science*, 313, 1781-1784.
- Meyer, R.K., Prusiner, S.B.: (1986): Separation and properties of cellular and scrapie prion proteins. *Proc Natl Acad Sci USA*, 83, 2310-2314.
- Mishra, R.S., Singh, N.: (2004): Protease-resistant human prion protein and ferritin are cotransported across Caco-2 epithelial cells: implications for species barrier in prion uptake from the intestine. *J Neurosci*, 24, 11280-11290.
- Mohan, J.: (2005a): Follicular dendritic cell de-differentiation reduces scrapie susceptibility following inoculation via the skin. *Immunology*, 114, 225-234.
- Mohan, J.: (2005b): Neuroinvasion by scrapie following inoculation via the skin is independent of migratory Langerhans cells. *J Virol*, 79, 1888-1897.
- Mohan, J.: (2005c): Skin-derived dendritic cells acquire and degrade the scrapie agent following in vitro exposure. *Immunology*, 116, 122-133.
- Montrasio, F., Aguzzi, A.: (2000): Impaired prion replication in spleens of mice lacking functional follicular dendritic cells. *Science*, 288, 1257-1259.
- Moore, M.W.: (1988): Introduction of soluble protein into the class I pathway of antigen processing and presentation. *Cell*, 54, 777-785.
- Moreno, J.: (1991): Processing of an endogenous protein can generate MHC class II-restricted T cell determinants distinct from those derived from exogenous antigen. *J Immunol*, 147, 3306-3313.
- Morgan, D., Arendash, G.W.: (2000): A beta peptide vaccination prevents memory loss in an animal model of Alzheimer's disease. *Nature*, 408, 982-985.
- Muller, S.: (2005): Testing the possibility to protect bovine PrP^C transgenic Swiss mice against bovine PrP^{Sc} infection by DNA vaccination using recombinant plasmid vectors harboring and expressing the complete or partial cDNA sequences of bovine PrP^C. *Virus Genes*, 30, 279-296.
- Nagata, T.: (2002): Induction of protective immunity to *Listeria monocytogenes* by immunization with plasmid DNA expressing a helper T-cell epitope that replaces the class II-associated invariant chain peptide of the invariant chain. *Infect Immun*, 70, 2676-2680.
- Nagata, T.: (2004): Cytotoxic T lymphocyte and helper T-lymphocyte oriented DNA vaccination. *DNA Cell Biol*, 23, 93-106.
- Nagata, T.: (2001): Immunization with plasmid DNA encoding MHC class II binding peptide/CLIP-replaced invariant chain induces specific helper T cells in vivo: the assessment of I-Ep31 and p41 isoforms as vehicles for immunization. *Vaccine*, 20, 105-114.
- Negro, A.: (2001): The metabolism and imaging in live cells of the bovine prion protein in its native form or carrying single amino acid substitutions. *Mol Cell Neurosci*, 17, 521-538.
- Neutra, M.R.: (1996): Epithelial M cells: gateways for mucosal infection and immunization. *Cell*, 86, 345-348.
- Nguyen, D.G.: (2003): Evidence that HIV budding in primary macrophages occurs through the exosome release pathway. *J Biol Chem*, 278, 52347-52354.
- Nicoll, J.A.: (2003): Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid-beta peptide: a case report. *Nat Med*, 9, 448-452.
- Nikles, D., Aguzzi, A.: (2005): Circumventing tolerance to the prion protein (PrP): vaccination with PrP-displaying retrovirus particles induces humoral immune responses against the native form of cellular PrP. *J Virol*, 79, 4033-4042.
- Nordstrom, E.K.: (2005): Inhibitors of the mitogen-activated protein kinase kinase 1/2 signaling pathway clear prion-infected cells from PrP^{Sc}. *J Neurosci*, 25, 8451-8456.
- Orme, I.M.: (2006): Preclinical testing of new vaccines for tuberculosis: a comprehensive review. *Vaccine*, 24, 2-19.
- Oxenius, A.: (2007): Functional in vivo MHC class II loading by endogenously synthesized glycoprotein during viral infection. *J Immunol*, 158, 5717-5726.
- Paillet, R.: (2006): Vaccination against equine influenza: quid novi? *Vaccine*, 24, 4047-4061.
- Palmer, M.S.: (1991): Homozygous prion protein genotype predisposes to sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Nature*, 352, 340-342.
- Pan, K.M.: (1993): Conversion of alpha-helices into beta-sheets features in the formation of the scrapie prion proteins. *Proc Natl Acad Sci USA*, 90, 10962-10966.
- Pardoll, D.: (2003): Does the immune system see tumors as foreign or self? *Annu Rev Immunol*, 21, 807-839.
- Parra-Lopez, C.A.: (1997): Presentation on class II MHC molecules of endogenous lysozyme targeted to the endocytic pathway. *J Immunol*, 158, 2670-2679.
- Peretz, D., Prusiner, S.B.: (2001): Antibodies inhibit prion propagation and clear cell cultures of prion infectivity. *Nature*, 412, 739-743.
- Perrier, V., Prusiner, S.B.: (2002): Dominant-negative inhibition of prion replication in transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 99, 13079-13084.

- Perrier, V.: (2004): Anti-PrP antibodies block PrPSc replication in prion infected cell cultures by accelerating PrPC degradation. *J Neurochem*, 89, 454-463.
- Pescovitz, M.: (1985): Murine anti-swine T4 and T8 monoclonal antibodies: distribution and effects on proliferative and cytotoxic T cells. *J Immunol*, 134, 37-44.
- Petersen, R.B.: (1996): Effect of the D178N mutation and the codon 129 polymorphism on the metabolism of the prion protein. *J Biol Chem*, 271, 12661-12668.
- Pisetsky, D.S.: (1996): Immune activation by bacterial DNA: a new genetic code. *Immunity*, 5, 303-310.
- Pocchiari, M.: (1987): Amphotericin B delays the incubation period of scrapie in intracerebrally inoculated hamsters. *J Gen Virol*, 68 (F t 1), 219-223.
- Polymenidou, M., Aguzzi, A.: (2004): Humoral immune response to native eukaryotic prion protein correlates with anti-prion protection. *Proc Natl Acad Sci USA*, 101 Suppl 2, 14670-14676.
- Porter, D.D.: (1973): Failure to demonstrate a humoral immune response to scrapie infection in mice. *J Immunol*, 111, 1407-1410.
- Prinz, M.: (2003a): Positioning of follicular dendritic cells within the spleen controls prion neuroinvasion. *Nature*, 425, 957-962.
- Prinz, M., Aguzzi, A.: (2003b): Oral prion infection requires normal numbers of Peyer's patches but not of enteric lymphocytes. *Am J Pathol*, 162, 1103-1111.
- Prinz, M., Aguzzi, A.: (2002): Lymph nodal prion replication and neuroinvasion in mice devoid of follicular dendritic cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 99, 919-924.
- Priola, S.A.: (2000): Porphyrin and phthalocyanine antiscrapie compounds. *Science*, 287, 1503-1506.
- Proske, D.: (2002): Prion-protein-specific aptamer reduces PrPSc formation. *Chembiochem*, 3, 717-725.
- Prud'homme, G.J.: (2005): DNA vaccination against tumors. *J Gene Med*, 7, 3-17.
- Prusiner, S.B.: (1982): Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science*, 216, 136-144.
- Prusiner, S.B.: (1991): Molecular biology of prion diseases. *Science*, 252, 1515-1522.
- Prusiner, S.B.: (1993): Genetic and infectious prion diseases. *Arch Neurol*, 50, 1129-1153.
- Prusiner, S.B.: (1997): Prion diseases and the BSE crisis. *Science*, 278, 245-251.
- Prusiner, S.B.: (2001): Shattuck lecture-neurodegenerative diseases and prions. *N Engl J Med*, 44, 1516-1526.
- Prusiner, S.B.: (1983): Scrapie prions aggregate to form amyloid-like birefringent rods. *Cell*, 35, 349-358.
- Prusiner, S.B.: (1990): Transgenic studies implicate interactions between homologous PrP isoforms in scrapie prion replication. *Cell*, 63, 673-686.
- Prusiner, S.B.: (1998): Prion protein biology. *Cell*, 93, 337-348.
- Rapoport, T.A.: (1992): Transport of proteins across the endoplasmic reticulum membrane. *Science*, 258, 931-936.
- Rescigno, M.: (2001): Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria. *Nat Immunol*, 2, 361-367.
- Rhie, A.: (2003): Characterization of 2'-fluoro-RNA aptamers that bind preferentially to disease-associated conformations of prion protein and inhibit conversion. *J Biol Chem*, 278, 39697-39705.
- Riek, R.: (1998): Prion protein NMR structure and familial human spongiform encephalopathies. *Proc Natl Acad Sci USA*, 95, 11667-11672.
- Rock, K.L.: (1996): Analysis of the role of MHC class II presentation in the stimulation of cytotoxic T lymphocytes by antigens targeted into the exogenous antigen-MHC class I presentation pathway. *J Immunol*, 156, 3721-3726.
- Rodriguez, F.: (1998): DNA immunization with minigenes: low frequency of memory cytotoxic T lymphocytes and inefficient antiviral protection are rectified by ubiquitination. *J Virol*, 72, 5174-5181.
- Rodriguez, F.: (2001): CD4(+) T cells induced by a DNA vaccine: immunological consequences of epitope-specific lysosomal targeting. *J Virol*, 75, 10421-10430.
- Rodriguez, F.: (2002): Immunodominance in virus-induced CD8(+) T-cell responses is dramatically modified by DNA immunization and is regulated by gamma interferon. *J Virol*, 76, 4251-4259.
- Rodriguez, F.: (2000): Enhancing DNA immunization. *Virology*, 268, 233-238.
- Rodriguez, F.: (1997): DNA immunization: ubiquitination of a viral protein enhances cytotoxic T-lymphocyte induction and antiviral protection but abrogates antibody induction. *J Virol*, 71, 8497-8503.
- Rosset, M.B., Aucouturier, P.: (2004): Breaking immune tolerance to the prion protein using prion protein peptides plus oligodeoxynucleotide-CpG in mice. *J Immunol*, 172, 5168-5174.
- Rowell, J.F.: (1995): Lysosome-associated membrane protein-1-mediated targeting of the HIV-1 envelope protein to an endosomal/lysosomal compartment enhances its presentation to MHC class II-restricted T cells. *J Immunol*, 155, 1818-1828.
- Sambrook, J.: (1989): Molecular cloning - A Laboratory Manual, 2nd Edition. Cold Spring Harbour Laboratory Press, New York.
- Sanderson, S.: (1995): Expression of endogenous peptide major histocompatibility complex class II complexes derived from invariant chain-antigen fusion proteins. *Proc Natl Acad Sci USA*, 92, 7217-7221.

- Sato, Y.: (1996): Immunostimulatory DNA sequences necessary for effective intradermal gene immunization. *Science*, 273, 352-354.
- Schwarz, A.: (2003): Immunisation with a synthetic prion protein-derived peptide prolongs survival times of mice orally exposed to the scrapie agent. *Neurosci Lett*, 350, 187-189.
- Sethi, S.: (2002): Postexposure prophylaxis against prion disease with a stimulator of innate immunity. *Lancet*, 360, 229-230.
- Shaked, G.M.: (2003): Dimethyl sulfoxide delays PrP^{sc} accumulation and disease symptoms in prion infected hamsters. *Brain Res*, 983, 137-143.
- Shedlock, D.J.: (2000): DNA vaccination: antigen presentation and the induction of immunity. *J Leukoc Biol*, 68, 793-806.
- Shi, X.J.: (2007): Immune enhancing effects of recombinant bovine IE-18 on foot-and-mouth disease vaccination in mice model. *Vaccine*, 25, 1257-1264.
- Shibuya, S.: (1998): Protective prion protein polymorphisms against sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet*, 351, 419.
- Shortman, K.: (2002): Mouse and human dendritic cell subtypes. *Nat Rev Immunol*, 2, 151-161.
- Sigurdson, C.J.: (2001): PrP (CWD) in the myenteric plexus, vago sympathetic trunk and endocrine glands of deer with chronic wasting disease. *Virology*, 82, 2327-2334.
- Sigurdson, C.J.: (1999): Oral transmission and early lymphoid tropism of chronic wasting disease PrP^{sc} in mule deer fawns (*Odocoileus hemionus*). *J Gen Virol*, 80 (Pt 10), 2757-2764.
- Sigurdsson, B.: (1953): Transmission experiments with maedi. *J Infect Dis*, 93, 166-175.
- Sigurdsson, E.M.: (2002): Immunization delays the onset of prion disease in mice. *Am J Pathol*, 161, 13-17.
- Sigurdsson, E.M.: (2003): Anti-prion antibodies for prophylaxis following prion exposure in mice. *Neurosci Lett*, 336, 185-187.
- Singh, N.: (1997): Prion protein aggregation reverted by low temperature in transfected cells carrying a prion protein gene mutation. *J Biol Chem*, 272, 28461-28470.
- Sotlforosi, L.: (2004): Cross-linking cellular prion protein triggers neuronal apoptosis in vivo. *Science*, 303, 1514-1516.
- Soto, C.: (2005): Pre-symptomatic detection of prions by cyclic amplification of protein misfolding. *FEBS Lett*, 579, 638-642.
- Soto, C.: (2000): Reversion of prion protein conformational changes by synthetic beta-sheet breaker peptides. *Lancet*, 355, 192-197.
- Souan, L.: (2001): Modulation of Proteinase-K resistant prion protein by prion peptide immunization. *Eur J Immunol*, 31, 2338-2346.
- Sparrer, H.E.: (2000): Evidence for the prion hypothesis; induction of the yeast [PSI⁺] factor by in vitro converted Sup35 protein. *Science*, 289, 595-599.
- Stahl, N., Prusiner, S.B.: (1987): Scrapie prion protein contains a phosphatidyl inositol glycolipid. *Cell*, 51, 229-240.



Asociación Médica Argentina

Av. Santa Fe 1171 - (C1059ABF), Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina
+54 11 5276 -1040 - info@ama-med.com - www.ama-med.org.ar



ROEMMERS

CONCIENCIA POR LA VIDA

